

Medikamentöse anfallspräventive Behandlung in der Neuroonkologie

Mit einem Risiko bis zu 80 Prozent für das Auftreten epileptischer Anfälle bilden Patienten mit primären (hirneigenen) oder sekundären (metastatischen) Hirntumoren eine wichtige Patientenpopulation in der Epileptologie. Zusätzlich zu den strukturellen Defekten durch das Tumorwachstum bestehen bei diesen Patienten weitere Risikofaktoren, die Anfälle begünstigen können, wie Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie oder metabolische Entgleisungen unter Steroiden. Des Weiteren gilt es, Interaktionen mit Chemotherapeutika oder supportiven Therapien bei der Wahl der Antiepileptika zu berücksichtigen.



Caroline Happold



Rositsa Poryazova-Neumann

von Caroline Happold und
Rositsa Poryazova-Neumann¹

Einleitung

Epileptische Anfälle gehören mit 30 bis 50 Prozent zu den häufigen diagnoseweisenden Symptomen bei Patienten mit primären Hirntumoren sowie bei zerebraler Metastasierung systemischer Tumoren (1), wobei die in der Literatur angegebene Inzidenz epileptischer Anfälle zwischen den Entitäten unterschiedlich angegeben wird. Generell gelten niedriggradige Tumoren, wie Gliome des WHO-Grades I oder II, mit einem Anfallsrisiko von 60 bis 85 Prozent als epileptogener als höhergradige Tumoren wie das Glioblastom (WHO-Grad IV) mit 29 bis 49 Prozent (2, 3). Dies wird einerseits dem langsameren Wachstum mit Infiltration von gesundem Gewebe und fehlerhafter Reorganisation der Signalkreisläufe zugeschrieben sowie andererseits den längeren Überlebensraten, die ein höheres Lebenszeitrisiko für Anfälle zur Folge haben (4). Dies gilt nicht für niedriggradige Meningeome, welche das gesunde Hirngewebe normalerweise nicht infiltrieren (Anfallsrisiko um 25%) (5). Für Metastasen, obgleich meist stark ödembildend, wird die Inzidenz von epileptischen Anfällen in der Literatur ebenfalls in geringerem Mass angegeben (20–35%) (3). Unabhängig von der Tumorentität haben Patienten, deren Hirntumor sich primär mit einem epileptischen Anfall manifestiert, ein höheres Risiko, auch weitere Anfälle und damit eine Epilepsie zu erleiden (6).

Anfallstypen und Pathogenese

Epileptische Anfälle, die durch eine strukturelle Läsion wie einen Hirntumor ausgelöst werden, manifestieren

sich im Allgemeinen als fokale Anfälle mit oder ohne Bewusstseinseinschränkung, die jedoch sekundär generalisieren oder in einen Status epilepticus übergehen können (7–9). Der wichtigste prädiktive Faktor für das Auftreten von epileptischen Anfällen ist die kortikale Beteiligung der Läsion. Die Lokalisation der Raumforderung spielt zudem neben der Semiologie dieser Anfälle auch eine Rolle für die Häufigkeit des Auftretens von epileptischen Anfällen. So gehen Tumoren im Bereich von Frontal- und Temporallappen deutlich häufiger mit Anfällen einher als Raumforderungen der Okzipitalregion oder im Kleinhirn (10).

Pathophysiologisch werden mehrere Mechanismen als Auslöser epileptischer Anfälle diskutiert. Bei malignen, schnell infiltrierenden Tumorentitäten wirken einerseits die durch den Zelltod entstehenden Nekrosen mit Hypoxie und Entzündung sowie andererseits eine höhere vaskuläre Permeabilität mit Hämosiderinablagerungen als Triggerfaktor (11, 12). Für niedriggradige Hirntumoren mit langsamem verdrängendem Wachstum wird eine Reorganisation des umgebenden kortikalen Gebietes postuliert (13). Auf Rezeptorebene wurde insbesondere in Gliomen sowohl eine vermehrte Expression von Glutamatrezeptoren und NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist-)Rezeptoren als auch eine verminderte Expression von GABA-(Gamma-Aminobuttersäure-)Rezeptoren beschrieben, welche das epileptogene Potenzial der primären Hirntumoren steigert (14, 15).

Weitere Faktoren, die jenseits des eigentlichen Tumors epileptische Anfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können, sind teils Nebenwirkungen der Therapien, wie zum Beispiel Blutzuckerentgleisungen unter antiödematöser Steroidtherapie, teils Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel Wundinfektionen nach Operation. Diese gilt es zu identifizieren und direkt zu behandeln.

Therapie und Interaktionen

Die Therapie epileptischer Anfälle bei neuroonkologischen Patienten unterscheidet sich nicht wesentlich

¹ Dr. Rositsa Poryazova-Neumann ist Oberärztin in der Klinik für Neurologie am Universitätsportal Zürich.

von derjenigen epileptischer Anfälle im Allgemeinen. Eine Herausforderung bei der Behandlung epileptischer Anfälle im Bereich der Neuroonkologie stellt allerdings die medikamentöse Therapie unter besonderer Berücksichtigung des Interaktionspotenzials von Antiepileptika und Zytostatika dar. Während jede Substanzgruppe für sich bereits Nebenwirkungen verursachen kann, besteht insbesondere bei hepatisch metabolisierten Substanzen das zusätzliche Risiko von Wechselwirkungen durch Enzyminduktion und Enzyminhibition bei kombinierter Gabe. Dieses Ungleichgewicht kann entweder eine insuffiziente Anfallsprävention oder Tumorkontrolle zur Folge haben oder im gegenteiligen Fall Überdosierung und Toxizität bedingen. Insbesondere die älteren Antiepileptika, wie Phenytoin oder Carbamazepin, sind zum Teil potente Enzyminduktoren, die den Abbau von zahlreichen Chemotherapeutika beschleunigen können, was zu einer onkologisch unzureichenden Behandlung führen kann. Gleichzeitig wurden auch reduzierte Spiegel von zum Beispiel Phenytoin bei gleichzeitiger Gabe von Steroiden oder platinhaltigen Chemotherapeutika beschrieben, was wiederum zu einer mangelnden Anfallskontrolle führt (16). Valproat spielt als einziges enzyminhibierendes Antiepileptikum in der Neuroonkologie insofern eine wichtige Rolle, als ihm in der letzten Dekade aufgrund seiner vielfältigen biologischen Funktionen, unter anderem als Histone-Deacetylase-(HDAC)-Inhibitor und Apoptose-Induktor, eine intrinsische antitumoröse Bedeutung zugesprochen wurde, welche sich in einer klinischen retrospektiven Untersuchung auch in einem Überlebensvorteil bei Glioblastompatienten spiegelte (17). Eine spätere Validierungsuntersuchung bestätigte diesen Effekt jedoch nicht (18). Insofern muss auch der Einsatz von Valproat in der Neuroonkologie insbesondere im Hinblick auf verstärkte Nebenwirkungen der Chemotherapien durch den verlangsamten Abbau unter Valproat monitoriert werden, unter anderem bei alkylierenden und platinhaltigen Chemotherapeutika (19). Darüber hinaus muss das individuelle Nebenwirkungsprofil mit möglicher Enzephalopathie insbesondere bei vorgeschädigtem Gehirn sowie möglicher Hämatoxizität, welche eine durch die Chemotherapie verursachte Myelosuppression verschlechtern kann, berücksichtigt werden (2, 10). Gleichwohl stellt Valproat weiterhin ein wirksames und gut untersuchtes Antiepileptikum mit hohen Ansprechraten dar (20). Weniger Interaktionspotenzial besteht bei den neueren Antiepileptika, wie Levetiracetam und Lacosamid – Letzteres aktuell als Add-on-Medikament zugelassen. Auch für Levetiracetam liegen im Bereich der Neuroonkologie sowohl für primäre als auch metastatische Hirntumoren bereits mehrere Untersuchungen vor, welche neben einer guten Verträglichkeit auch eine gute Ansprechrate belegen (21–23). Hier gilt es dennoch zu berücksichtigen, dass auch die neueren Substanzen Thrombozytopenien verursachen können, welche eine Myelosuppression durch Chemotherapeutika verstärken können beziehungsweise eine onkologische Therapie dadurch verzögern. Bei Chemotherapien, welche renal verstoffwechselt werden, wie Methotrexat, kann eine zusätzliche Belastung mit einem nierengängigen Antiepileptikum wie Levetiracetam ebenfalls problematisch sein. Generell werden aufgrund der geringeren Interaktionen und der insgesamt guten

Verträglichkeit derzeit die neueren, nicht enzyminduzierenden Präparate bevorzugt (24, 25); es liegen jedoch keine vergleichenden Studien vor, die ein Antiepileptikum in der Neuroonkologie favorisieren würden.

Neben den Interaktionen mit Chemotherapeutika, welche aufgrund der pharmakologischen Wechselwirkungen und der meist längerfristigen Gaben bei der Auswahl der antiepileptischen Therapie besonders geprüft werden, bestehen noch zu berücksichtigende Faktoren im Hinblick auf operative Eingriffe sowie auf Strahlentherapie, insbesondere bei höhergradigen Hirntumoren unter kombinierter Behandlung. Aufgrund der beschriebenen Thrombozytopenien unter Valproat wird von chirurgischer Seite der Einsatz dieses Medikaments präoperativ oft kritisch gesehen, wenngleich klinische Untersuchungen kein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko in Valproat-behandelten Patienten bei Hirnoperationen bestätigen konnten (26). Für den Einsatz von Carbamazepin oder Phenytoin unter Bestrahlung wurden Fälle von schweren Hautveränderungen bis hin zum Steven-Johnson-Syndrom beschrieben (27). Bei Patienten mit niedriggradigen Tumoren muss im Hinblick auf das längere Gesamtüberleben zudem die additive Wirkung von Strahlentherapie und Antiepileptika auf die Neurokognition berücksichtigt werden (28). Indes kann auch die tumorspezifische Therapie, sowohl im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs als auch durch Strahlen- oder Chemotherapie, dazu beitragen, dass die Anfallshäufigkeit reduziert wird (29, 30).

Besondere Aspekte

Ein wiederkehrender Diskussionspunkt ist die Frage der Primärprophylaxe, entsprechend der Gabe von Antiepileptika bei Patienten, die bis anhin keinen Anfall erlitten. Insbesondere präoperativ neigen Ärzte teilweise dazu, Patienten mit neu diagnostizierten zerebralen Raumforderungen antiepileptisch «abzuschirmen». Mehrere Metaanalysen konnten hierfür jedoch keine Evidenz dokumentieren; unabhängig von der Wahl des Antiepileptikums und von der Tumorentität konnte kein prophylaktischer anfallspräventiver Effekt nachgewiesen werden (6, 10, 31), wohingegen das Risiko für Nebenwirkungen bei Patienten in den Gruppen mit antiepileptischer Abschirmung höher war (32).

Ein weiterer Aspekt, insbesondere bei Patienten mit Tumoralokalisation im Hirnstamm, die zum Teil schwere Schluckstörungen entwickeln, sowie bei vorangeschrittener Erkrankung in der Palliativsituation, ist die Frage der temporären oder permanenten parenteralen Applikation des Antiepileptikums. Gewisse Präparate stehen neben den Tabletten, die nur teilweise gemörsert werden können, auch als Sirup oder als intravenöse Lösung zur Verfügung, zum Beispiel Levetiracetam oder Valproat. So muss gegebenenfalls bei Voranschreiten der Erkrankung eine Umstellung der Medikation erwogen werden, um eine Symptomkontrolle zu gewährleisten.

Behandlungsdauer

Für die Frage der Behandlungsdauer liegen mangels randomisierter Studien keine belastbaren Daten vor. Primär muss auch in der Neuroonkologie entsprechend den Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) festgehalten werden, ob bei einem Patienten eine Epilepsie diagnostiziert werden kann oder ob es sich

um einen, möglicherweise provozierten, erstmaligen epileptischen Anfall handelt (33). So zum Beispiel im Rahmen einer metabolischen Entgleisung, die korrigiert werden kann, oder getriggert durch ein prokonvulsives Medikament oder Chemotherapeutikum. Ebenso kann ein epileptischer Anfall im Rahmen einer gutartigen Hirntumorerkrankung wie einem Meningeom diagnostisch einmalig auftreten, ohne dass nach Resektion der Raumforderung weitere Anfälle auftreten. Auch wenn die Frage einer antiepileptischen Therapie hier nicht zwingend gestellt werden muss, entscheiden sich letztlich Ärzte und Patienten häufig für eine Behandlung unter Berücksichtigung der hohen Wahrscheinlichkeit für eine symptomatische Epilepsie im Verlauf, deren Dauer jedoch nicht klar definiert ist. Mangels klarer Datenlage kann ein vorsichtiges Ausschleichen der antiepileptischen Therapie über einen Zeitraum von Wochen bis wenigen Monaten diskutiert werden (8). Hingegen besteht bei der symptomatischen Epilepsie mit mehr als zwei Anfällen eine klare Therapieempfehlung mit tendenziell längerer Behandlungsdauer. In jedem Fall sollten bei Wunsch eines Ausschleichversuches insbesondere die Tumorkontrolle, aber auch weitere Faktoren berücksichtigt werden, wie erhöhtes Morbiditätsrisiko eines Rezidivanfalls bei Patienten unter Antikoagulation oder Knochenmetastasen bei systemischen Tumorerkrankungen; zudem müssen für den Patienten relevante Alltagsimplikationen, wie eingeschränkte Fahrtauglichkeit, in Betracht gezogen und mit dem Patienten besprochen werden. ●

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Caroline Happold
Oberärztin
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26
8091 Zürich
E-Mail: caroline.happold@usz.ch

Referenzen:

1. Wen PY, Marks PW: Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2002; 14(3): 299–307.
2. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B: The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol.* 1995; 52(7): 717–724.
3. van Breemen MS, Wilms EB, Veitch CJ: Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007; 6(5): 421–430.
4. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG: Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev.* 2009; 32(3): 275–284; discussion 284–276.
5. Lieu AS, Howng SL: Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res.* 2000; 38(1): 45–52.
6. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al: Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 54(10): 1886–1893.
7. Kerkhof M, Veitch CJ: Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia.* 2013; 54 Suppl 9: 12–17.
8. Weller M, Stupp R, Wick W: Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): e375–382.
9. Avila EK, Graber J: Seizures and epilepsy in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10(1): 60–67.
10. Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS: Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(12): 1489–1494.
11. Schaller B: Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurol Scand.* 2005; 111(2): 75–83.
12. Rajneesh KF, Binder DK: Tumor-associated epilepsy. *Neurosurg Focus.* 2009; 27(2): E4.
13. Kurzweil D, Herrlinger U, Simon M: Seizures in patients with low-grade gliomas – incidence, pathogenesis, surgical management, and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010; 35: 81–111.

14. Maas S, Patt S, Schrey M, Rich A: Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(25): 14687–14692.
15. Bateman DE, Hardy JA, McDermott JR, Parker DS, Edwardson JA: Amino acid neurotransmitter levels in gliomas and their relationship to the incidence of epilepsy. *Neurol Res.* 1988; 10(2): 112–114.
16. Gattis WA, May DB: Possible interaction involving phenytoin, dexamethasone, and antineoplastic agents: a case report and review. *Ann Pharmacother.* 1996; 30(5): 520–526.
17. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al: Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 2011; 77(12): 1156–1164.
18. Happold C, Gorlia T, Chinot O, et al: Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34(7): 731–739.
19. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M: Nitrosourea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol.* 2001; 12(2): 217–219.
20. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Veitch CJ: Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol.* 2009; 256(9): 1519–1526.
21. Dinapoli L, Maschio M, Jandolo B, et al: Quality of life and seizure control in patients with brain tumor-related epilepsy treated with levetiracetam monotherapy: preliminary data of an open-label study. *Neurol Sci.* 2009; 30(4): 353–359.
22. Veitch CJ, Wilms EB: Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10(5): 663–669.
23. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R: Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol.* 2014; 16(4): 584–588.
24. Maschio M, Dinapoli L, Gomellini S, et al: Antiepileptics in brain metastases: safety, efficacy and impact on life expectancy. *J Neurooncol.* 2010; 98(1): 109–116.
25. Villanueva V, Codina M, Elices E: Management of epilepsy in oncological patients. *Neurologist.* 2008; 14(6 Suppl 1): S44–S4.
26. Psaras T, Will BE, Schoeber W, Rona S, Mittelbronn M, Honegger JB: Quantitative assessment of postoperative blood collection in brain tumor surgery under valproate medication. *Zentralbl Neurochir.* 2008; 69(4): 165–169.
27. Aguiar D, Pazo R, Duran I, et al: Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol.* 2004; 66(3): 345–350.
28. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al: Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet.* 2002; 360(9343): 1361–1368.
29. Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al: Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2008; 108(2): 227–235.
30. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK, et al: Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011; 114(6): 1617–1621.
31. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al: The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96(1): 97–102.
32. Tremont-Lukats IW, Rattal BO, Armstrong T, Gilbert MR: Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Db Syst Rev.* 2008(2).
33. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4): 475–482.

Merkpunkte:

- **Epileptische Anfälle sind ein häufiges Symptom von primären oder sekundären Hirntumoren.**
- **Die Wahl des geeigneten Antiepileptikums hängt von mehreren Faktoren ab, unter anderem von der Art der tumorspezifischen Therapie.**
- **Es gibt keine wissenschaftliche Grundlage für eine primärprophylaktische antiepileptische Therapie.**
- **Die Dauer der Behandlung muss in Abhängigkeit von mehreren Faktoren, wie Anfallsfrequenz, Tumorkontrolle und individuellen Patientenmerkmalen, diskutiert werden.**