



581

Antiepileptika-Behandlung bei Hirntumor-bedingten epileptischen Anfällen

Autoren: Walter Fröscher, Johannes Rösche (Februar 2016)

Zusammenfassung

- Das Lebenszeitrisiko von Patienten mit primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen für das Auftreten von fokalen epileptischen Anfällen wird mit 10 – 100 % angegeben.
- Nach der derzeitigen Studienlage unterscheidet sich die Rangfolge der Wirksamkeit der Antiepileptika bei Hirntumor-bedingten epileptischen Anfällen nicht von der Rangfolge bei epileptischen Anfällen aus anderer Ursache.
- Eine Beziehung zwischen Tumorart und der Wirksamkeit einzelner Antiepileptika ließ sich nicht nachweisen.
- Die Auswahl der Antiepileptika richtet sich vor allem nach dem Nebenwirkungsspektrum und den pharmakokinetischen Interaktionen mit der Chemotherapie.
- Das in den deutschen Therapie-Leitlinien bei fokalen Anfällen als Mittel erster Wahl empfohlene Levetiracetam wird auch bei Hirntumor-bedingten Anfällen von zahlreichen Autoren als Mittel erster Wahl bezeichnet.
- Nach einem ersten eindeutigen epileptischen Anfall sollte wegen des Rezidiv-Risikos in der Regel antiepileptisch behandelt werden.
- Eine prophylaktische Antiepileptika-Gabe wird nach der derzeitigen Studienlage in der Regel abgelehnt.

Häufigkeit von Hirntumoren und Häufigkeit von Anfällen bei Hirntumoren

Das Risiko weltweit, im Laufe des Lebens an einem Hirntumor zu erkranken, wird auf 0,7 % geschätzt. 10 bis 15 % der im Erwachsenenalter beginnenden Epilepsien und 0,2 bis 6 % der im Kindesalter beginnenden Epilepsien sollen durch Neubildungen im zentralen Nervensystem (ZNS) verursacht werden. Anfälle können das Erstsymptom eines Hirntumors sein. Das Lebenszeitrisiko von Patienten mit primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen für das Auftreten von epileptischen Anfällen wird mit 10 – 100% angegeben; die Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei den unterschiedlichen Hirntumoren ist sehr verschieden: Patienten mit einem langsam wachsenden, niedrig-gradigen Gliom wie einem Astrozytom I und II nach WHO (= Weltgesundheitsorganisation) oder einem Oligodendrogliom II nach WHO bekommen häufiger epileptische Anfälle als Patienten mit einem schnell wachsenden, Glioblastom IV nach WHO und Patienten mit Hirnmetastasen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Anfällen hängt auch von Faktoren wie der Lokalisation und Größe des Tumors ab.

Anfallstyp

Bei den Hirntumor-bedingten Anfällen handelt es sich um fokale Anfälle (= von einem Herd ausgehende Anfälle). Dabei können fokale Anfälle ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit, fokale Anfälle mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit und fokale Anfälle mit Entwicklung zu einem (sekundär) generalisierten konvulsiven Anfall auftreten. Hirntumoren können auch zu einem konvulsiven oder nichtkonvulsiven Status epilepticus führen.

Pathogenese

Für die Pharmakotherapie der tumorbedingten Epilepsie erhofft man sich von der Aufklärung der Pathogenese gezieltere antikonvulsive Therapiemöglichkeiten. Hierzu bestehen zahlreiche Hypothesen, die genauen Zusammenhänge sind jedoch noch nicht ausreichend aufgeklärt. Der bislang am besten untersuchte Mechanismus zur Entstehung tumorbedingter Anfälle ist ein Anstieg von Glutamat in dem Tumor umgebenden Gewebe.

Behandlung, allgemeine Behandlungsrichtlinien'

Eine möglichst vollständige Tumor-Resektion führt häufig zu Anfallsreduktion und je nach Tumorart zu vorübergehender oder dauerhafter Anfallsfreiheit. Auch Radiotherapie und Chemotherapie können zur Anfallsreduktion führen.

Die allgemeinen Richtlinien zur medikamentösen Behandlung fokaler Anfälle können auch bei Tumor-bedingten epileptischen Anfällen angewandt werden. Die deutschen Leitlinien für die Therapie in der Neurologie geben an, dass bei erhöhter Epileptogenität (= erhöhte Neigung zu epileptischen Anfällen, erhöhte „Krampfneigung“, wie sie bei Bestehen eines Hirntumors gegeben ist) bereits der erste Anfall zu einer medikamentösen Behandlungsempfehlung führen könne und dass bei fokalen Epilepsien Lamotrigin und Levetiracetam als „bevorzugte Mittel der ersten Wahl“ empfohlen würden. - Durch eine Behandlungseinleitung schon nach dem ersten Anfall kann das Rezidivrisiko bei Hirntumor-bedingten Anfällen vermindert werden

Wirksamkeit und Auswahl der Antiepileptika bei Hirntumor-bedingten epileptischen Anfällen

In vielen Studien wird über das Erreichen von Anfallsfreiheit oder eine wesentliche Anfallsreduktion bei Hirntumor-bedingten Epilepsien einschließlich Metastasen durch zahlreiche Antiepileptika berichtet und zwar in Mono- oder in Kombinationstherapie. Die Häufigkeit einer Pharmakoresistenz bei Hirntumor-bedingter Epilepsie wird kontrovers beurteilt; sie wird mit 8 - 40 % angegeben, in einzelnen Studien auch höher. Studienergebnisse hierzu mit hohem Evidenzgrad fehlen. Nach der derzeitigen Studienlage unterscheidet sich die Rangfolge der Wirksamkeit der Antiepileptika bei Hirntumor-bedingten epileptischen Anfällen nicht von der Rangfolge bei epileptischen Anfällen aus anderer Ursache. Eine Beziehung zwischen Tumorart (und Tumor-Lokalisation) und der Wirksamkeit einzelner Antiepileptika ließ sich nicht nachweisen. Wie bei den nicht-tumorbedingten epileptischen Anfällen richtet sich die Auswahl der Antiepileptika daher vor allem nach dem Nebenwirkungsspektrum und dem Interaktionspotenzial.

Zahlreiche Autoren empfehlen Levetiracetam als Medikament der ersten Wahl bei Hirntumor-bedingten epileptischen Anfällen. Neben der guten antikonvulsiven Wirksamkeit werden die gute Verträglichkeit, das günstige pharmakokinetische Profil mit dem Fehlen von Interaktionen, die Möglichkeit der schnellen Aufsättigung und ein möglicher antitumoraler Effekt hervorgehoben. Gegenüber Lamotrigin, das in den deutschen Leitlinien bei fokalen Anfällen ebenfalls als Mittel erster Wahl genannt wird, hat Levetiracetam den Vorteil der raschen Aufdosierbarkeit, der intravenösen Verabreichbarkeit (die Möglichkeit zur Einnahme von Tabletten kann durch Operationen, Schluckstörungen oder das Auftreten eines Status epilepticus unterbrochen werden), der fehlenden Interaktionen und (im Laborexperiment) eines zusätzlichen antitumoralen Effektes.

Außer Levetiracetam werden zahlreiche Antiepileptika bei Hirntumor-bedingten epileptischen Anfällen als Mittel erster Wahl empfohlen (in alphabetischer Reihenfolge der Substanzen): Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid.

Die antikonvulsiv gut wirksamen enzyminduzierenden Antiepileptika Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital/Primidon werden meist nur als Mittel zweiter oder dritter Wahl empfohlen. Die Gründe sind vor allem die Interaktionen mit der Chemotherapie und eine möglicherweise damit zusammenhängende kürzere

Überlebenszeit in einzelnen Studien. Die Diskussion über den Einsatz enzyminduzierender AE bei Hirntumor-bedingten Epilepsien ist noch nicht abgeschlossen, zumal in einer prospektiven Studie bei Glioblastom-Patienten die Überlebenszeit und die progressionsfreie Zeit größer war, wenn die Patienten enzyminduzierende Antiepileptika erhielten.

Eine Monotherapie wird bevorzugt; wenn sie nicht zum Erfolg führt, werden folgende Kombinationen ausdrücklich empfohlen:

Lamotrigin + Valproinsäure

Levetiracetam + Topiramat

Levetiracetam + Valproinsäure

Bei der Kombination von Levetiracetam mit Valproinsäure werden die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Kombination und der tumorhemmende Effekt der Valproinsäure hervorgehoben. Verschiedene Untersuchungen bei Patienten mit einem Glioblastom aber auch anderen malignen Hirntumoren zeigten eine Verlängerung der Überlebenszeit um mehrere Monate bei Patienten, die Valproinsäure erhielten. Als Ursache dieser antitumoralen Wirkung der Valproinsäure werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert. Bei Levetiracetam wird in Laborexperimenten ein antitumoraler Effekt durch Sensibilisierung von Glioblastomzellen gegen Temozolomid angenommen. Leider haben neue Daten-Auswertungen bei Patienten mit einem Glioblastom, die außer Bestrahlung und Temozolomid Valproinsäure oder Levetiracetam erhielten, keine Verlängerung der Überlebenszeit durch diese Antiepileptika ergeben. Die Suche nach tumorhemmenden Antiepileptika ist damit sicher nicht abgeschlossen.

Spezielle Empfehlungen zur Behandlung eines hirntumor-bedingten Status epilepticus liegen nicht vor, die Akuttherapie des konvulsiven und nichtkonvulsiven Status epilepticus entspricht der Therapie des Status epilepticus allgemein.

Besonderheiten der Antiepileptika-Nebenwirkungen bei Hirntumor-bedingter Epilepsie

Exantheme durch Antiepileptika sollen bei Hirntumor-bedingter Epilepsie etwa doppelt so häufig vorkommen wie sonst bei Epilepsie-Patienten, wobei ausdrücklich die älteren, enzyminduzierenden Antiepileptika Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital als Auslöser genannt werden.

Bei Valproinsäure wird bei gleichzeitiger Gabe einer Chemotherapie (z. B. mit Temozolomid, Nitrosoharnstoffen, Cisplatin, Etoposid) eine erhöhte Hämatotoxizität mit Thrombozytopenie und Neutropenie berichtet; dies wird auf die Hemmung der Zytostatika-abbauenden Enzyme durch die Valproinsäure zurückgeführt.

Nebenwirkungen von Antiepileptika sind nicht immer negativ. Manche Beschwerden von Tumorpatienten können durch Antiepileptika gebessert werden, so z. B. der Brechreiz durch Levetiracetam, der neuropathische Schmerz durch Gabapentin oder Pregabalin. Durch Valproinsäure und Lamotrigin kann eine Stimmungsstabilisierung erreicht werden.

Interaktionen von Antiepileptika und der onkologischen Chemotherapie

Pharmakokinetische Interaktionen (= Wechselwirkungen mit Beeinflussung des Stoffwechsels der Medikamente im Körper) zwischen Antiepileptika und der onkologischen Chemotherapie können zu einer unzuverlässigen Dosierung beider Substanzgruppen führen. Die Folge kann eine unzureichende Behandlung des Tumors, eine verminderte Anfallskontrolle oder eine verstärkte Toxizität durch eine erhöhte Serum-Konzentration von Antiepileptika oder Chemotherapeutika sein. Besonders hervorgehoben wird die Erniedrigung der Serumkonzentration vieler Chemotherapeutika und von Kortikosteroiden durch enzyminduzierende Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin. Wenn die Verabreichung eines enzyminduzierenden Antiepileptikums zur Diskussion steht, sollte berücksichtigt werden, dass nicht mit allen Zytostatika Interaktionen bestehen; so wird das wichtige Zytostatikum Temozolomid nicht beeinflusst. Folgende Antiepileptika verursachen nach derzeitigem Wissensstand keine quantitativ bedeutsamen Interaktionen mit Nicht-Antiepileptika: Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Pregabalin (und andere, in Deutschland nicht im Handel befindliche oder selten eingesetzte Antiepileptika).

Prophylaktische Antiepileptika-Gabe

Die routinemäßige prophylaktische Antiepileptika-Gabe bei bisher anfallsfreien Patienten mit Hirntumoren wird kontrovers beurteilt, eine Evidenz für den Vorteil einer prophylaktischen AE-Gabe gibt es weder im Kindes- noch im Erwachsenenalter und weder bei primären Hirntumoren noch bei Hirnmetastasen. Dementsprechend wird in der Literatur auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen der Antiepileptika eine prophylaktische Antiepileptika-Gabe mehrheitlich abgelehnt; dies gilt auch für Patienten nach erfolgter Hirnoperation. Viele Neurochirurgen verabreichen in der perioperativen Phase jedoch ein Antiepileptikum, um akute symptomatische Anfälle zu verhindern. Die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Praxis bedarf weiterer Untersuchungen.

Tumor-Prognose und Dauer der antikonvulsiven Behandlung

Wegen der unterschiedlichen Prognose der Grundkrankheit und wegen des Fehlens von Untersuchungen an großen, homogenen Gruppen, lässt sich die Behandlungsdauer bei Tumor-bedingter Epilepsie nicht schematisieren. Bei Tumoren mit kürzerer Überlebenszeit wie dem Glioblastom ist eher eine Dauertherapie angezeigt. Bei Aussicht auf Heilung mit Anfallsfreiheit durch die Tumoresektion kann wie bei nichttumorbedingten Epilepsien ein Absetzen der AE nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit erwogen werden. Bei Verdacht auf Fortschreiten eines Tumors sollten bei anfallsfrei gewordenen Patienten die AE nicht reduziert werden.

Bei Hirntumoren im Kindesalter ist es üblich, bei Patienten mit präoperativen Anfällen drei Monate nach Tumoresektion die AE abzusetzen, wenn postoperativ keine Anfälle mehr auftraten und der Verlauf unkompliziert war.

Literatur

Bauer R, Ortler M, Seiz-Rosenhagen M et al. Treatment of epileptic seizures in brain tumors: a critical review. *Neurosurg Rev* 2014; 37: 381-388

Brogna Ch, Robles G, and Duffau H. Brain tumors and epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 941-955

Diener HC, Weimar C, Berlit P et al, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kap. 76, Gliome. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012: 922-938

Fröscher W, Kirschstein T, Rösche J. Antiepileptikabehandlung bei Hirntumor-bedingten epileptischen Anfällen. *Fortschr Neurol Psychiat* 2014; 82: 678-690

Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice parameter, anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 2000; 54: 1886-1893

Happold C., Gorlia T., Chinot O., Gilbert M., Nabors B., Wick W. et al.: Does valproic acid improve survival in glioblastoma? A meta-analysis of randomized trials in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2015; 17: v10–v17. doi:10.1093/neuonc/nov205.10

Krämer G. Tumorbedingte epileptische Anfälle bei Erwachsenen. *Epilepsieblätter* 1999; 12: 2-6

Paulus W, Hasselblatt M. Tumoren. In : Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Hrsg. Pathologie, Bd. Neuropathologie. 3. Aufl. Berlin – Heidelberg: Springer; 2012: 481- 549

Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 9): 97-104

Reif PS, Strik H, Rosenow F. Therapeutisches Management bei Patienten mit tumorassoziierter Epilepsie – Pharmakotherapie. *Z Epileptol* 2012; 25: 104-113

Stefan H. Hirntumoren und Epilepsien. *Z Epileptol* 2009; 22: 65-71

Von Lehe M, Schramm J, Simon M. Chirurgisches Management tumorassoziierter Epilepsie. *Z Epileptol* 2012; 22: 65-71

Wells EM, Gaillard WD, and Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 3-8

Standardhinweis

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

Herausgeber: Dt. Gesellschaft f. Epileptologie e.V., Februar 2016