

(im Mittel 28) und bei Studienende (im Mittel 29) in allen Behandlungsgruppen gleich. Auch hier war daher möglicherweise die Nachbeobachtungszeit zu kurz oder das Erfassungsinstrument ungeeignet, um einen möglichen neuroprotektiven Effekt der Behandlung nachweisen zu können.

Quellen

- XVII. European Stroke Conference in Nizza, 13. bis 16. Mai 2008:
 Sacco R, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROFESS) trial: Comparison of a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus asa with clopidogrel.

Yusuf S, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROFESS) trial: telmisartan versus placebo.

Diener HC, et al. Prevention regimen for effectively avoiding strokes (PROFESS) trial: cognitive and functional outcomes after stroke.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Weimar,
 Essen

Neurochirurgie-Patienten

Wann welche antikonvulsive Therapie?

Im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen treten immer wieder Fragen zur antikonvulsiven Pharmakotherapie auf, zum Beispiel nach der Notwendigkeit einer Anfallsprophylaxe bei Hirntumoren oder nach der Gestaltung der Antikonvulsiva-Therapie rund um einen epilepsiechirurgischen Eingriff. Verschiedene regelmäßig auftretende Situationen wurden bei einem Satellitensymposium der Firma UCB im Rahmen der 25. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin diskutiert.

Anfallsprophylaxe bei Hirntumorpatienten?

Bei einem Hirntumor oder nach seiner Entfernung treten nicht selten erstmalig epileptische Anfälle auf, deshalb ist zu überlegen, ob Patienten mit Hirntumoren *prophylaktisch* ein Antikonvulsivum erhalten sollten. Zu dieser Frage wurde eine Metaanalyse von fünf prospektiven randomisierten Studien durchgeführt, in denen insgesamt 403 Patienten für eine Woche (1 Studie) oder 5 bis 12 Monate ein Antikonvulsivum (Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure) erhielten oder nicht. Erstmalige epileptische Anfälle traten ohne Antikonvulsivum bei 39/193 Patienten (20%), mit Antikonvulsivum bei 39/210 Patienten (19%) auf.

Der prophylaktische Einsatz eines Antikonvulsivums ist demnach nutzlos. Andererseits ist er nebenwirkungsbehaftet. Vor allem das Hautausschlag-Risiko war auffällig erhöht, insbesondere in Verbindung mit einer Strahlentherapie. Hautausschlag trat in den Studien bei 14% der Patienten auf (mit Carbamazepin oder Phenytoin bei malignen Gliomen sogar bei 26%). Außerdem wurden bei je 5% Enzephalopathie und Übelkeit/ Erbrechen und bei 3% eine Myelosuppression beobachtet.

Die Metaanalyse ergab also ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine generelle Anfallsprophylaxe bei Hirntumorpatienten. Sinnvoll könnte allerdings eine *einwöchige Prophylaxe* nach einer *operativen Tumorentfernung* sein, denn es gibt Befunde, dass Carbamazepin und Phenytoin „provozierte (Früh-) Anfälle“ nach einer Kraniotomie oder einem Schädel-Hirn-Trauma reduzieren.

Welches Antikonvulsivum für Hirntumorpatienten?

Wenn im Zusammenhang mit dem Hirntumor erstmals epileptische Anfälle auftreten, stellt sich die Frage nach einem geeigneten Antikonvulsivum. Bei der Auswahl spielen unter anderem folgende Faktoren eine Rolle:

Das Antikonvulsivum sollte nicht mit einer gegebenenfalls notwendigen Chemotherapie interagieren. Die *enzyminduzierende Wirkung* von Carbamazepin (z. B. Tegretal®) und Phenytoin (z. B. Phenhydantol®) kann hier problematisch sein. Inwieweit die *Enzymhemmung* durch Valproinsäure (z. B. Ergenyl®) bei Hirntumorpatienten relevant ist, ist unklar. Bei Gabapentin (z. B. Neurontin®), Lamotrigin (z. B. Lamictal®), Levetiracetam (Keppra®) und Topiramaten (Topamax®)

sind keine pharmakokinetischen Interaktionen mit der Chemotherapie zu erwarten.

Die *Eindosierung* sollte möglichst rasch erfolgen können. Das spricht gegen die Wahl von Carbamazepin (2–4 Wochen) oder Lamotrigin (6–9 Wochen). Bei Gabapentin, Levetiracetam, Phenytoin und Valproinsäure ist dagegen höchstens eine Woche zur Eindosierung erforderlich.

Das Antikonvulsivum sollte möglichst einfach zu handhaben sein (standardisierte Eindosierung, keine Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen). Dies ist bei Gabapentin, Levetiracetam und Topiramaten gegeben, während vor allem Phenytoin in dieser Hinsicht Probleme bereitet.

Zur *Wirksamkeit* von Antikonvulsiva in dieser Situation gibt es wenig Daten. Zu Levetiracetam gibt es vier retrospektive Studien mit insgesamt 93 Patienten, die an primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen litten. Unter der Mono- (n=14) oder Zusatztherapie (n=79) mit Levetiracetam erfuhren 83% der Patienten eine mindestens 50%ige Anfallsreduktion, 51% wurden anfallsfrei. Zu Gabapentin liegen zwei retrospektive Studien mit 64 Patienten (davon 50 Kinder) vor. Bei 80% wurden die Anfälle um mindestens 50% reduziert. Zu Topiramaten gibt es eine prospektive Beobachtungsstudie mit 45 Patienten mit primären Hirntumoren. Auf die Zusatz- oder Monotherapie mit Topiramaten sprachen 76% der Patienten an, 56% wurden anfallsfrei.

Unter Berücksichtigung von Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Handhabbarkeit ist an der Universitätsklinik Bonn für Hirntumorpatienten mit neu aufgetretener Epilepsie Levetiracetam Mittel der ersten Wahl, alternativ werden Ga-

bapentin, Lamotrigin, Topiramamat oder Valproinsäure eingesetzt.

Blutungsrisiko unter Valproinsäure?

Valproinsäure erhöht bei Plasmaspiegeln über 100 µg/ml das Risiko für eine Thrombozytopenie und damit das Blutungsrisiko. Insgesamt ist das Risiko für Gerinnungsstörungen infolge einer Valproinsäure-Therapie allerdings nicht sehr hoch. Berichtet wird zum Beispiel, dass Gerinnungsstörungen bei 2% von Valproinsäure-behandelten Kindern klinisch manifest wurden und bei weiteren 2% im Zuge von präoperativen Kontrollen erkannt wurden.

Generell sollten Valproinsäure-Plasmaspiegel über 100 µg/ml vermieden werden. Solange die Patienten keine Symptome einer erhöhten Blutungsneigung aufweisen, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei symptomatischen Patienten muss die Dosis reduziert oder Valproinsäure abgesetzt werden.

Vor epilepsiechirurgischen, also in der Regel elektiven Eingriffen wird eine

umfassende Gerinnungsdiagnostik empfohlen (Thrombozytenzahl, Thrombelastogramm, aktivierte Prothrombinzeit [aPTT], Thrombinzeit, Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Faktor XIII); alternativ sollte Valproinsäure abdosiert werden, sofern dies ohnehin geplant ist. Bei eiligeren operativen Eingriffen genügen einfache Gerinnungstests.

Therapie nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff?

Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff wird die antikonvulsive Arzneimitteltherapie zunächst weitergeführt, nach Möglichkeit als Monotherapie mit einem Antiepileptikum, das bereits vor dem Eingriff genommen und vertragen wurde. Allgemein gelten auch hier die Auswahlkriterien gute Langzeitverträglichkeit, geringes Interaktionspotenzial und (bei Frauen im gebärfähigen Alter) geringes teratogenes Risiko.

Da der epilepsiechirurgische Eingriff meist mit kurativer Absicht durchgeführt wird, stellt sich die Frage, ob und

wann das Antiepileptikum abgesetzt werden kann. Dies muss individuell entschieden werden, denn bei routinemäßigem Absetzen kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten zum Rückfall. Für das Absetzen des Antiepileptikums spricht es, wenn eine umschriebene epileptogene Läsion vorlag, die vollständig reseziert werden konnte. Allerdings sollte man nach der Operation ein bis zwei Jahre abwarten, ehe das Antiepileptikum abgesetzt wird. Gegen ein Absetzen spricht, wenn postoperativ Auren oder epilepsietypische Potenziale auftreten oder die Epilepsie bereits lange bestanden hat.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Bien, Bonn, Satellitensymposium „Epilepsie und Morbus Parkinson – parenterale Therapieoptionen im OP und auf der Intensivstation“, veranstaltet von UCB im Rahmen der 25. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin, Wiesbaden, 1. Februar 2008.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Lennox-Gastaut-Syndrom

Rufinamid hält im klinischen Alltag, was die Studiendaten versprechen

Als bisher einziges Antiepileptikum ist Rufinamid ausschließlich für die (Zusatz)behandlung von Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Die ersten Erfahrungen mit diesem „orphan drug“ unter Alltagsbedingungen werden den hohen Erwartungen gerecht.

Weil es sich beim Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) um ein seltenes, aber sehr schweres Krankheitsbild mit relativ wenig Therapieoptionen handelt, reichten der europäischen Arzneimittelbehörde EMA für die Zulassung von Rufinamid (Inovelon®) die Ergebnisse einer einzigen Studie. Die in Europa und den USA rekrutierten LGS-Patienten waren zwischen 4 und 37 Jahre alt und hatten für zwölf Wochen randomisiert doppelblind entweder Rufinamid (n=74) oder Placebo (n=64) zusätzlich (add-on) zu ihrer bestehenden antikonvulsiven Medikation erhalten.

Die *Responderrate* (mindestens 50%ige Anfallsreduktion) war im Verum-Arm

mit 31% statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 11% (p=0,0045). Im Mittel hatte die Anfallsfrequenz (bezogen auf einen Zeitraum von 28 Tagen) unter Add-on-Rufinamid um 33% und unter Add-on-Placebo um 12% abgenommen (p=0,0015). Besonders stark zurückgegangen waren nach Therapiemodifikation die tonisch-atonischen Anfälle – so genannte Sturz-anfälle –, nämlich um 43%, während im Placebo-Arm eine Zunahme um 1,4% dokumentiert wurde (p<0,0001). In der anschließenden Extensionstudie wurden 124 Patienten im Median über 432 Tage (10 bis 1 149 Tage) offen mit Rufinamid (weiter-)behandelt. Es gab in dieser

Tab. 1. Ansprechen auf Add-on-Rufinamid bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (N=60) [nach Kluger]

Abnahme der Anfallsfrequenz um	Patienten [n]	Responderrate 53%
< 50 %	17	
50–75 %	9	
75–99 %	5	
100 %	5	

Zeit keinerlei Hinweise auf eine Toleranzentwicklung, sondern kam im Gegenteil sogar noch zu einer weiteren Abnahme der Anfallsaktivität.

In Deutschland werden derzeit die Erfahrungen mit Rufinamid in acht Epilepsiezentren systematisch erfasst. Für eine erste Zwischenauswertung konnten die Daten von 60 Epilepsiekranken im Alter zwischen 1 und 50 Jahren berücksichtigt werden. Dass es sich um ein sehr therapieschwieriges Kollektiv handelt, zeigt die Vielzahl der Therapieversuche: Vorbehandlung mit im Mittel elf Antiepileptika, außerdem epilepsiechirurgische Eingriffe (13%), Vagusnervstimulation (23%) und ketogene Diät (15%).