

Aus der
Ruhr-Epileptologie
Epilepsiezentrum der Ruhr-Universität Bochum
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum
Leiter des Epilepsiezentriums: Prof. Dr. med. Jörg Wellmer
Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Schlegel

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levetiracetam im Vergleich zu anderen
Antikonvulsiva in der Therapie symptomatischer Epilepsien bei Patienten mit
primären Hirntumoren

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Peratheeskumar Ragunathan
aus Jaffna
2014

Dekan: Prof. Dr. med. K. Überla
Referent: Prof. Dr. med. J. Wellmer
Korreferent: Prof. Dr. med. H.-J. Pels

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.01.2015

Abstract

Problem: Patienten mit primären Hirntumoren (PH) leiden häufiger als Menschen ohne Hirntumor unter einer symptomatischen Epilepsie. Die Auswahl von Medikamenten zur antikonvulsiven Therapie ist bei Patienten mit PH nicht standardisiert. Neben der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil muss das pharmakokinetische und –dynamische Interaktionspotential zwischen Antikonvulsiva (Anti-epileptic drugs, AED) und Chemotherapeutika (Chemotherapeutic drugs, CTD) berücksichtigt werden. Ziel der vorliegenden Studie ist, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levetiracetam (*LEV*), einem metabolisch inerten und daher bei Hirntumorpatienten bevorzugt verabreichten Antikonvulsivum gegenüber anderen häufig verwendeten AED in der Therapie von Hirntumorpatienten zu untersuchen.

Methoden: Zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von *LEV* und anderen antikonvulsiven Medikamenten wurden im Rahmen einer retrospektiven Krankenblattanalyse Langzeit-Retentionsraten erfasst. Retentionsraten entsprechen dem prozentualen Verbleib aller behandelten Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums auf einer gegebenen antikonvulsiven Medikation (entweder in Monotherapie oder Kombinationstherapie). In dieser Arbeit wird der Begriff der Retentionsrate erweitert. Nicht nur das Absetzen eines AED wird als Endpunkt der Beobachtung dokumentiert, sondern auch die Erweiterung der Medikation um ein weiteres AED als Ausdruck der fehlenden Wirksamkeit. Die Ursachen für den Wechsel der Medikation wurden dokumentiert. Mithilfe von paarweisen Log-rank-Test werden die Retentionsraten einzelner AED analysiert, wobei ein zweiseitiges $p < 0,05$ als signifikant definiert und anhand Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt wurden. In der Subgruppenanalyse der häufigsten verwendeten AED wird die Signifikanzgrenze α nach Bonferroni korrigiert und verglichen.

Ergebnisse: Im globalen Log-Rank-Test zeigt *LEV* gegenüber allen anderen AED („Rest-AED“) eine signifikant höhere Retentionsrate ($p=0,001$). In der Subgruppenanalyse der vier häufigsten verwendeten AED (*LEV*, Carbamazepin (*CBZ*), Gabapentin (*GBP*), Lamotrigin (*LTG*)) fällt nach Adjustierung ($p < 0,017$) ein signifikanter Unterschied zwischen *LEV* und *CBZ* ($p=0,0012$) sowie *LTG* auf ($p=0,009$). Zwischen *GBP* und *LEV* besteht kein Unterschied ($p=0,300$). Auch in der Analyse der Kombinationstherapien zeigten *LEV*-Kombinationen die höchste Retentionsrate.

Diskussion: *LEV*, das sich theoretisch als geeignetes AED zur Behandlung von Patienten mit PH darstellt, hat auch im klinischen Alltag die besten Retentionsraten gegenüber anderen AED. Ein Absetzen wegen nicht hinreichender Wirksamkeit (keine suffiziente Anfallskontrolle) kam vor, war aber signifikant seltener als bei den anderen AED. Zudem war die Verträglichkeit nahezu bei allen Patienten gut. Auch die anderen AED haben einen Platz in der Therapie von PH-Patienten. Die Wirksamkeit spricht für *GBP*, dann *CBZ* und *LTG*, die Verträglichkeit spricht erneut für *GBP*, gefolgt von *LTG* und dann *CBZ*.

Gewidmet meinem Vater
Shanmugalingam Rangunathan (12.05.1957-18.11.2013)
R.I.P.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
2. ZIELSETZUNG	13
3. PATIENTEN UND METHODEN	14
3.1. PATIENTEN	14
3.2 ANTIKONVULSIVE THERAPIE	14
3.3 RETENTIONSANALYSE	15
3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	16
4. ERGEBNISSE	18
4.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS UND DER TUMOREN	18
4.1.1 PATIENTENKOLLEKTIV	18
4.1.2 HISTOLOGIE	20
4.1.3 TUMORLOKALISATION	21
4.1.4 ANFALLSTYPEN	23
4.1.5 TUMORTHERAPIE	23
4.2 ANALYSE DER ANTIKONVULSIVEN MEDIKATION	24
4.2.1 AED- THERAPIE ZU BEGINN DER BEOBACHTUNG UND DAVOR	24
4.2.2.1 Monotherapien zum Zeitpunkt V0	25
4.2.2.2 Kombinationstherapien zum Zeitpunkt V0	26
4.3 MODIFIKATIONEN DER AED-THERAPIE IM VERLAUF	26
4.3.1 ANALYSE DER ERFOLGTEN AED-ÄNDERUNGEN IN DER MONOTHERAPIE	27
4.3.1.1 Monotherapie zu andere Monotherapie	27
4.3.1.2 Monotherapie zu Kombinationstherapie (ADD-ON)	29
4.3.1.3 Monotherapie abgesetzt	30
4.3.1.4 Mehrfachänderungen	30
4.3.2 ANALYSE DER ERFOLGTEN AED- ÄNDERUNGEN IN DER KOMBINATIONSTHERAPIE	32
4.3.2.1 Kombinationstherapie zu andere Kombinationstherapie	32
4.4. MAXIMALE TAGESDOSIS DER VIER HÄUFIGSTEN AED IN MONOTHERAPIE	34
4.5 LANGZEITRETENTION	35
4.5.1 MONOTHERAPIE	35
4.5.1.1 Rolle „präventiver“ Medikamentenumstellungen auf die Retentionsanalyse der Monotherapie	37
4.5.1.2.Retentionsraten der vier häufigsten Monotherapie-AED	38
4.5.1.3.Gründe für Therapieumstellungen	40
4.5.2 KOMBINATIONSTHERAPIE	41
4.5.2.1 LEV+*-Kombinationen	41
4.5.2.2 LTG+*-Kombinationen	41
4.5.2.3 LEV +LTG -Kombinationen	42
4.5.2.4 Retentionsanalyse der Kombinationstherapie	42
5. DISKUSSION	44
6. ZUSAMMENFASSUNG	58
7.LITERATURVERZEICHNIS	59

Abkürzungsverzeichnis

A

AA	Anaplastisches Astrozytom
AED	Antiepileptic drug
AOA	Anaplastisches Oligoastrozytom
AO	Anaplastisches Oligodendrogliom

C

CBZ	Carbamazepin
CTD	Chemotherapeutic drug
CYP 450	Cytochrom P-450

D

DA	diffuses Astrozytom
DNT/DNET	dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie

E

EI-AED	Enzyme- inducing AED
--------	----------------------

F

FBM	Felbamat
-----	----------

G

GABA	Gamma-Aminobutyric acid
GBM	Glioblastoma multiforme

H

HGG	High grade glioma
HDAC	Histone deacetylase
HVA	High voltage activated n-type Ca ²⁺ channels

L

LGG	Low grade glioma
-----	------------------

M

MDR-Protein	Multi drug resistant-protein
MGMT	Methylguanine-DNA methyltransferase
Min	Minimum
Max	Maximum

N	
Non-EI-AED	Non- Enzyme-inducing AED
O	
OA	Oligoastrozytom
ODG	Oligodendrogliom
P	
PB	Phenobarbital
P-gp	P-glykoprotein
PH	primärer Hirntumor
PHT	Phenytoin
PNET	primitiver neuroendokriner Tumor
PPB	Plasma-Protein-Bindung
PRM	Primidon
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom
S	
SANAD	“standard and new antiepileptic drugs”
SH	sekundärer Hirntumor
SV2A	synaptic vesicle protein 2 A
T	
TGFb1	transforming growth factor b1
TPM	Topiramat
TMZ	Temozolomid
U	
UGT	UDP-Glucuronosyl-Transferase
V	
VPA	Valproat
W	
WHO	World health organisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Symptomatische Epilepsie bei Hirntumorpatienten	20
Tabelle 2 Therapie der primären Hirntumoren. Eine Kombination von chirurgischer Resektion, Chemotherapie oder Radiatio wird unter multimodal aufgeführt	24
Tabelle 3 Umstellung der AED auf neue Präparate mit Auflistung der Umstellungsindikationen	29
Tabelle 4 Add-on eines AED mit einem AED zur Kombinationstherapie	30
Tabelle 5 Substitution eines AED bei bestehenden Zweifachkombination	33
Tabelle 6 Add-on von einem AED bei bestehenden Zweifachkombinationen	34
Tabelle 7 Mittlere Dosis \pm Standardabweichung bei Patienten mit Therapieumstellung und ohne Umstellung in mg/d; * Erstdosis und **Maximaldosis aus „DGN Leitlinie-“ [21]	35

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Gesamtdarstellung aller Patienten in der neuroonkologischen Ambulanz im Follow-up Zeitraum sowie Übersicht der medikamentösen Therapie mit Darstellung der Mono- und Kombinationstherapie zum Zeitpunkt V0	19
Abb. 2 Relative Häufigkeit von symptomatischer Epilepsie bei verschiedenen Tumorentitäten bezogen auf alle 284 Patienten mit primärem Hirntumor	21
Abb. 3 Relative Häufigkeit von symptomatischer Epilepsie bei Low-grade-Gliomen (LGG) und High-grade Gliomen (HGG) unter allen Patienten mit Gliomen (n=236)	21
Abb. 4 Relative Häufigkeit von symptomatischer Epilepsie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation bezogen auf alle Patienten mit primären Hirntumoren	22
Abb. 5 Lage der Tumoren bei den 133 in die Effektivitätsanalyse eingeschlossenen Patienten	22
Abb. 6 Anfallsklassifikation aller Patienten (N=133)	23
Abb. 7 Anzahl der gesamt eingesetzten AED in % zum Zeitpunkt V0	25
Abb. 8 AED in der Monotherapie in % zum Zeitpunkt V0	25
Abb. 9 Übersicht der Kombinationstherapien mit %- Verteilung der einzelnen AED sowie Anzahl der AED-Paare	26
Abb. 10 Übersicht über Therapiemodifikation in der Mono- und Kombitherapie	27
Abb. 11 Mehrfachänderungen der AED- Therapie am Beispiel CBZ (n =7/10)	32
Abb. 12 Retentionsraten aller AED über 60 Monate Follow-up Zeit	36
Abb. 13 Vergleich Retentionsraten von LEV gegen "Gesamt-AED"	37
Abb. 14 Vergleich der Retentionsraten von LEV, den Rest-AED und den präventiv ausgetauschten AED (präventiver Drop out)	38
Abb. 15 Subgruppen-Analyse der Retentionsraten aller vier AED über die gesamte Beobachtungsdauer als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt	40
Abb. 16 Therapieumstellungen der einzelnen AED	40
Abb. 17 Retentionsraten der Kombinationen LEV+*,LTG+* und LEV * + LTG* über die gesamte Follow-up Dauer als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt	43

1. Einleitung

Epilepsien sind durch rezidivierend auftretende nicht provozierte epileptische Anfälle charakterisiert [59]. Ein epileptischer Anfall ist zunächst ein Symptom einer paroxysmalen Hirnfunktionsstörung, bei der es zu einer exzessiven, synchronen Entladung von kortikalen Nervenzellverbänden kommt. Nach der noch gültigen Klassifikation werden fokale generierte und primär generalisierte Anfälle unterschieden. Fokale, in einem umschriebenen kortikalen Hirnabschnitt generierte Anfälle werden in „einfach-partielle“ (ohne Bewusstseinstörung), „komplex-partielle“ (mit Bewusstseinstörung) und „sekundär generalisierte Anfälle“ (mit Bewusstseinstörung und bilateralen tonisch-klonischen Entäußerungen) unterteilt. Fokale Anfälle äußern sich klinisch durch eine Vielfalt möglicher Symptome. Sie können in Abhängigkeit von der Lage der Zone des Anfallsbeginns primär motorische, sensible, visuelle, gustatorische etc., aber auch autonome oder komplexe rezeptive/emotionale Symptome zeigen (z.B. déjà-vu, szenisches Erleben, Verfremdungsempfinden etc.) [21]. Als „sekundär generalisierte Anfälle“ werden fokale generierte Anfälle beschrieben, bei denen es im Verlauf des Anfalls zu globalen tonisch-klonischen Entäußerungen kommt [22].

Patienten mit Hirntumoren leiden häufiger als Menschen ohne Hirntumoren unter einer symptomatischen Epilepsie. Ursachen können der Hirntumor selbst oder Hirntumorthherapie-assoziierte Hirnveränderungen sein (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) [60]. Die Diagnose einer symptomatischen Epilepsie kann bereits gestellt werden, wenn neben einem ersten Anfall eine strukturelle Hirnveränderung mit epileptogenem Charakter vorliegt, die ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für Anfälle anzeigt [23]. Von symptomatischen Epilepsien müssen akut-symptomatische Anfälle abgegrenzt werden. Akut-symptomatische Anfälle sind Folge akut exazerbierter, primär oder sekundär das gesunde Gehirn involvierende Erkrankungen (z.B. Hirninsult, Encephalitis, Sinusvenenthrombose) und sind grundsätzlich nach Abklingen der Grundkrankheit nicht mehr klinisch apparent [86].

Die Prävalenz tumor-assoziiertes symptomatischer Epilepsien wird mit ungefähr 4% aller Epilepsien angegeben [80]. Die Inzidenz von Epilepsien bei Patienten mit

primären Hirntumoren (PH) wird in der Literatur mit 35-50% angegeben [90], bei Patienten mit einem sekundären Hirntumor (SH) mit 20- 35% [95]. In etwa 20-40% der Fälle führt der erste Anfall zur Diagnose des Tumors [91].

Primäre Hirntumoren gehören zu den zehnhäufigsten zum Tode führenden bösartigen Neoplasien [87]. Sie entarten häufig aus neuroepithelalen Vorläuferzellen, Gliazellen, Hirnhäuten, aus Zellen der Hypophyse und des Corpus pineale. Weiterhin werden primär im zentralen Nervensystem entstehende Lymphome zu den primären Hirntumoren gezählt. Klassifiziert werden sie nach der WHO-Klassifikation in ihrer revidierten Fassung von 2007 [47]. In ihrer Anzahl werden sie von den sekundären, metastasierten, primär extrazerebralen Tumoren bei weitem übertroffen. Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren [67]. Sie entstehen in der Regel durch hämatogene Streuung, seltener finden sich intrazerebrale Metastasen, die per continuitatem aus dem knöchernen Schädel eingewandert sind. Am häufigsten für die Gehirnmetastasen verantwortlichen Primärtumoren sind das Bronchialkarzinom (40-60%), das Mammakarzinom (20%) und das maligne Melanom (10-15%) [71].

Die Inzidenz der symptomatischen Epilepsie variiert in Abhängigkeit der Tumorhistologie [53]. Patienten mit „low grade Gliomen“ (LGG) leiden in ca. 60-85% unter symptomatischen Anfällen, Patienten mit „high grade Gliome“ (HGG) in 30-50% [38]. Patienten mit Meningeomen entwickeln in 25% der Fälle symptomatische Anfälle, deutlich seltener manifestiert sich mit ungefähr 10% eine symptomatische Epilepsie bei einem primären ZNS Lymphom (PZNSL) [82].

Bezüglich der Ätiologie von tumor-assoziierten symptomatischen Epilepsien werden verschiedene Mechanismen diskutiert:

1. Die Rolle des Tumortyps

Low grade Tumore führen durch mechanische und vaskuläre Entkopplung zur Isolierung des Kortex von hemmenden subkortikalen Einflüssen, welche in einer epileptischen Erregbarkeit resultieren [95].

High grade Tumore sind vor allem durch ihre akute Gewebeschädigung (Nekrose, Blutung) epileptogen [80].

2. Transmitterimbalance

Ein Ungleichgewicht exzitatorischer Glutamat- und inhibitorischer GABA-Transmitterkonzentration wirkt epileptogen [96].

3. Infiltratives Tumorwachstum und invasive Angiogenese führen, über lokale Hypoxie zu veränderten biochemischen Kaskaden mit resultierenden Veränderungen in der Genexpression und in DNA-Reparaturmechanismen, zu Anfällen [80].
4. Tumortherapie-assoziierte Trigger (z.B. sekundäre Radionekrose, systemische oder lokale inflammatorische Veränderungen oder iatrogene Senkung der „Anfallsschwelle“ durch u.a. CTD oder Neuroleptika) [80].
5. Tumorlokalisation

Eine kortikale Lage des Tumors steigert unabhängig von der Histologie das Risiko für epileptische Anfälle [75].

Ein Zusammenspiel mehrerer der vermuteten Pathomechanismen ist anzunehmen [95].

Vergleichbar mit Patienten ohne PH führt die symptomatische Epilepsie auch zu relevanten Einschränkungen der Lebensqualität [51]. Zudem führen Anfälle zusätzlich zu den unmittelbaren PH-assoziierten Einschränkungen [46] zu sozialen Konsequenzen, wie zum Beispiel die Einschränkung der Mobilität durch Fahruntauglichkeit oder von Sportaktivitäten (z.B. Wassersport) [28]. Insgesamt wird das Vorhandensein einer Epilepsie als Hauptrisiko für eine Langzeitbehinderung bewertet [52]. Daher erfolgt bei PH-Patienten wie bei anderen Epilepsiepatienten zur Vermeidung rezidivierender Anfälle eine Therapie mit antikonvulsiv wirksamen Medikamenten (AED, antiepileptic drugs).

Antikonvulsiva sollen die Entstehung und Ausbreitung pathologischer Synchronisation und Ausbreitung von neuronalen Verbänden hemmen und dadurch die Anfallsfrequenz minimieren [56]. Die Mehrzahl der existierenden Antikonvulsiva unterscheiden sich in ihrer molekularen Wirkweise [19]. Carbamazepin (*CBZ*), Oxcarbamazepin (*OXC*) [1], Lamotrigin (*LTG*) [80] sowie Phenytoin (*PHT*)[49] wirken primär durch eine Blockade spannungsabhängiger Na⁺-Kanälen. Dies führt zur Membranstabilisierung, Inhibierung von repetitiven neuronalen Entladungen und Inhibierung der Ausbreitung von Entladungen.

Gabapentin (*GBP*) sowie Pregabalin (*PGB*) wirken über eine Hemmung an spannungsabhängigen Q-Typ Ca^{2+} -Kanälen [80], sie behindern durch den verringerten Calciumeinstrom die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmittern.

Topiramat (*TPM*) blockiert an GluR5-Kainat Rezeptoren die Glycinbindungsstelle [17] und hemmt die postsynaptische Exzitation von Glutamat [49].

Levetiracetam (*LEV*) ist ein S-enantiomer von alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamid und wirkt durch Bindung an „synaptic vesicle protein 2A“ (SV2A), einem integralen Membranprotein auf synaptischen Vesikeln. SV2A findet sich im gesamten zentralen Nervensystem und in endokrinen Zellen. Die Bindungsaffinität von *LEV* zu SVA2 ist direkt proportional zur antikonvulsiven Wirkung [48]. Zusätzlich reduziert *LEV* den Ca^{2+} -Strom an einer neuronenspezifischen, „high voltage activated n-type Ca^{2+} channels“ (HVACC) [63] und interagiert mit Zink²⁺ und β -Carboline um GABA_A - und Glycin-Rezeptoren zu modulieren [78]. Benzodiazepine und Phenobarbital (*PB*) wirken durch allosterischen Synergismus mit GABA an GABA_A -Rezeptoren und fördern die GABAerge Hemmung.

Valproat (*VPA*) wirkt neben einer Blockade an spannungsabhängigen Na^+ -Kanäle hinaus auch an aktivierende T-Typ- Ca^{2+} -Einwärtsstrom in thalamische Neuronen [49] und erhöht den GABA-Level [70].

Bei individuellen Patienten erfolgt die Auswahl der AED zunächst nicht aufgrund des Wirkmechanismus, sondern aufgrund von empirischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Erst bei der Initiierung einer Kombinationstherapie kann auf die Kombination komplementärer Wirkmechanismen geachtet werden [69]. Die Auswahl des ersten oder nachfolgenden AED ist bei PH-Patienten nicht standardisiert. Es bestehen keine Leitlinien zur Behandlung der symptomatischen Epilepsie bei diesem gesonderten Patientenkollektiv [38, 82].

Sofern keine begleitende medikamentöse tumorstatische Therapie (mit chemotherapeutic drugs, CTD) besteht oder geplant ist, erfolgt die Auswahl der Antikonvulsiva daher nach den gleichen Prinzipien wie bei Patienten ohne PH. Diese sind die Zulassung für die Indikation (in der Ersttherapie insbesondere die Zulassung für die Monotherapie), die erwartete Wirksamkeit im Verhältnis zur allgemeinen Verträglichkeit (Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis), das Interaktionspotential mit

nicht-CTD-Medikamenten, die maximal mögliche Eindosierungsgeschwindigkeit und mögliche Applikationswege (oral, parenteral, rektal) [56]. Bezüglich des Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnisses liefern vergleichende Studien zu Retentionsraten der verschiedenen AED eine Entscheidungshilfe [8, 50, 62]. Als Retentionsrate wird der Prozentsatz an Patienten erfasst, der in Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen über einen Beobachtungszeitraum die Medikation beibehält [85].

Werden Patienten mit PH einer Chemotherapie unterzogen, sind bei der Auswahl von AED zwei weitere Zusatzfaktoren zu berücksichtigen:

- 1) Potentielle pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen zwischen AED und CTD mit Wirkungsänderung der tumorstatischen Therapie oder der antikonvulsiven Therapie.
- 2) Mögliche additive oder supraadditive Nebenwirkungen der AED oder CTD mit negativem Effekt auf die Retentionsrate.

Pharmakokinetische Interaktionen führen zu veränderten Serum-Konzentrationen der beteiligten Medikamente oder ihrer Metabolite. Sie finden auf den Ebenen der Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Elimination statt [4]. Besondere Aufmerksamkeit gilt der hepatischen Metabolisierung via Phase I-Reaktion (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse) und in diesem Zusammenhang dem Cytochrom P450 Isoenzym-System (CYP 450). Es katalysiert die oxidative Reaktion von exogenen Substraten und von endogenen Substanzen. Allein vier der geschätzten 25 identifizierten CYP- Isoenzyme metabolisieren 95% aller Medikamente, acht dieser Isoenzyme sind in der Metabolisierung der AED involviert [96]. Die wichtigsten AED-CYP Isoenzyme sind dabei CYP 3A4, CYP 2C9 und CYP 2C19. CYP 3A4 gilt auch bei der Metabolisierung von CTD als wichtigstes CYP Isoenzym [83]. CYP Isoenzyme können durch konkomitante Anwendung von mehreren Substraten in ihrer Funktion modifiziert werden [89]. So kann eine Enzyminduktion oder eine Enzyminhibierung stattfinden. CYP P450 enzyminduzierende Medikamente führen zu einer beschleunigten Elimination gleichzeitig verabreichter Enzymsubstrate. Typische enzyminduzierende AED (EI-AED) sind Phenobarbital (*PB*), Primidon (*PRM*), *CBZ* und *PHT*. Sie steigern die Elimination von Kortikosteroiden und vielen CTDs [55] und führen dadurch zum Verlust antitumoröser Wirkung. So zeigte die

Studie von Villikka et al. eine gesteigerte Elimination von Vincristin bei Hirntumorpatienten und gleichzeitiger antikonvulsiver Therapie mit *CBZ* und *PHT* [98].

Auf der anderen Seite führen auch CTD als enzyminduzierende Substrate zur Veränderung der Serum-Konzentration von AED und damit zur verringerten antikonvulsiven Wirksamkeit. So senkt unter anderem z.B. Cisplatin in Kombination mit Camustin die Serumkonzentration von *PHT* [27].

Als enzyminhibierendes AED führt *VPA* durch verlangsamte Elimination von konkomitanten CTD zu einer erhöhten Toxizität und Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Bourg et al. verfolgten in ihrer Studie 70 Patienten mit HGG und einer Chemotherapie mit Formustin, Cisplatin und Etoposid. Insgesamt 66 der Patienten benötigten eine antikonvulsive Therapie. Bei 65% der Patienten mit *VPA* resultierte eine dreifach erhöhte Inzidenz reversibler Thrombopenie, Leukopenie oder beides [9]. Eine ausführliche Übersicht der Wechselwirkungen von AED und CTD sind zusammengefasst in Tabelle A4 und A5 im Anhang dargestellt.

Ein weiterer, komplizierender Aspekt der AED- und CTD-Therapie bei Gliomen ist der Nachweis von „multidrug Resistenz vermittelnden Proteinen“ (multi drug resistant protein –MDR-Protein) wie P-Glykoproteine (P-gp), welche lipophile AED aus der Zelle heraus „pumpen“ und so die lokale Wirksamkeit der AED senken. P-gp gilt als Haupttransportprotein bei pharmakoresistenter Epilepsie und transportiert u.a. *CBZ*, Felbamat (*FBM*), *GBP*, *LEV*, *LTG*, *OXC*, *PB*, *PHT* und *TPM* [52, 82].

Letztlich gibt es jedoch nur wenige Studien zu klinisch signifikanten Wirkverlusten bei kombinierter AED- und CTD-Therapie [37]. So beschrieben Relling et al. bei Kindern mit B-Zell-Leukämie eine gesteigerte Elimination von Methothrexat und Tenoposid unter einer antikonvulsiven Langzeittherapie mit EI-AED und der damit assoziierten verringerten Wirksamkeit der Chemotherapie [76]. Angesichts einer hohen Variabilität von Tumor-Verläufen bei gleichzeitiger großer Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten von AED und CTD sind diesbezügliche Evidenzklasse 1 oder 2 (prospektive, randomisierte, doppelblinde interventionelle) Studien nahezu unmöglich. Im Gegensatz zu Patienten ohne PH gibt es zur speziellen Population der PH-Patienten mit oder ohne gleichzeitige Chemotherapie auch keine bzw. nur wenige Daten zu Retentionsraten von AED.

In diesem Evidenz-Vakuum wurden PH-Patienten lange Zeit prophylaktisch mit AED zur Prävention eines symptomatischen Erstanfalls behandelt. Von diesem Therapieschema wurde nach der Veröffentlichung der Empfehlung der „American academy of neurology“ im Jahr 2000 Abstand genommen. Nach einem einwöchigen perioperativen Einsatz ist ein Absetzen der AED bei Epilepsie-naiven Patienten empfohlen worden. Begründet wird dies mit AED-assoziierten Nebenwirkungen wie u.a. kognitive Beeinträchtigungen, Knochenmarkssuppression, Leberdysfunktion, dermatologische Hautreaktionen sowie Wechselwirkung von enzym-induzierenden AED (EI-AED) mit Chemotherapeutika und Kortikosteroiden und einem fehlenden definitiven Nachweis einer Wirksamkeit von einer präventiven AED-Medikation [26].

Vor der Markteinführung der zweiten Generation von AED in den 90er Jahren waren die häufigsten eingesetzten AED *CBZ*, *PHT*, *PB* und *VPA* [39]. Zwar fehlen evidenzbasierte Leitlinien zur antikonvulsiven Therapie bei Hirntumorpatienten, doch aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofil und geringerer Interaktionen häufen sich seither die Empfehlungen zum Einsatz von AED der zweiten und dritten Generation [2, 53]. Betrachtet man sich die Zahl der zuletzt eingesetzten AED in der Literatur, so fällt auf, dass *LEV* [80, 82, 99] und *GBP* [68, 80, 99] tatsächlich einen häufigen Einsatz finden. Eine wissenschaftliche Evaluation dieser Praxis steht bislang aus.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, an einem großen Kollektiv von Patienten mit primären Hirntumoren die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levetiracetam, einem aufgrund theoretischer Überlegungen und der bei Patienten ohne PH nachgewiesenen Wirksamkeit bevorzugt eingesetzten AED, im Vergleich zu anderen AED zu untersuchen.

3. Patienten und Methoden

Bei der Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, observationale, nicht interventionelle Krankenblattanalyse in einem überregionalen, durch die deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierten Hirntumorreferenzzentrum.

3.1. Patienten

Aus dem Archiv des Hirntumor- Referenzzentrums an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Knappschaftskrankenhauses Bochum (Direktor der Klinik und Leiter des Tumorzentrums: Prof. Dr. U. Schlegel), wurden alle Patienten mit primärem Hirntumor identifiziert und pseudonymisiert dokumentiert, die zwischen 01.01.2005 und 01.01.2010 behandelt wurden. Dieses Gesamtkollektiv dient der Charakterisierung der Patienten mit symptomatischen Epilepsien bezogen auf alle Patienten und Hirntumorentitäten im Gesamtkollektiv. Die spezifische Auswertung im Sinne der Fragestellung bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit einem primären Hirntumor und symptomatischer Epilepsie sowie einem Follow-up von mindestens zwei Ambulanzvorstellungen.

3.2 Antikonvulsive Therapie

Zur Klärung der Retentionsraten verschiedener Antikonvulsiva bei Patienten mit primären Hirntumoren wurden die bei Beobachtungsbeginn bestehende AED-Therapie sowie nachfolgend im Beobachtungszeitraum vorgenommenen Änderungen erfasst. Als Beobachtungsbeginn und damit Ausgangspunkt für die Dokumentation von Veränderungen der antikonvulsiven Therapie wird der Zeitpunkt des ersten Patientenkontakts definiert (Visit 0, V0).

Zudem wurden die vor Beginn des Beobachtungszeitraums verabreichten Medikamente mit dem Ziel erfasst, pharmakoresistente Patienten zu identifizieren. Als pharmakoresistente Patienten gelten Patienten mit Medikation von zwei oder mehr AED in der Vorgeschichte, ohne dass eine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Dabei muss die Auswahl der verwendeten AED in ihrer Anwendung der Anfallsart adäquat und in ihrer Dosis angemessen ausgeschöpft sein [42].

Die antikonvulsive Therapie erfolgte im Rahmen der Tumorambulanz oder der stationären neuroonkologischen Therapie, nicht im Rahmen einer epileptologischen Spezialambulanz. Änderungen in der antikonvulsiven Therapie der Patienten wurden während des Beobachtungszeitraums auch von anderen Ärzten, z.B. niedergelassenen Neurologen oder Nervenärzten vorgenommen.

3.3 Retentionsanalyse

Ziel der Arbeit ist die Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener AED bei Patienten mit PH im Verlauf der Betreuung in der Tumorambulanz. Hierfür wurden in Anlehnung an die „SANAD“-Studie [51] AED- Retentionsraten ermittelt. Die AED-Retentionsrate entspricht dem prozentualen Verbleiben aller behandelten Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums auf der Therapie mit einem AED. Im Gegensatz zur SANAD-Studie wurde als Ausdruck einer fehlenden Wirksamkeit (Therapieversagen) jedoch nicht ein erster Anfall nach Einstellung auf ein AED gewählt, sondern eine erfolgte Änderung der Medikation im Sinne eines Austausches gegen ein anderes AED (Substitution) oder die Hinzudosierung eines weiteren AED (Add-on) aufgrund einer im Gesamtkontext der Hirntumor-Erkrankung individuell intolerablen Anfallssituation. Als Ausdruck einer fehlenden Verträglichkeit wurde festgehalten, wenn eine bestehende Medikation wegen subjektiver oder objektiver Nebenwirkungen verändert wurde.

Somit ist die Beobachtungszeit für ein Medikament im Sinne der Retentionsanalyse beendet, falls einer der beiden folgenden primären Endpunkte eintritt:

- Absetzen eines AED
- Add-on eines weiteren oder Substitution durch ein anderes AED.

Als Ursachen für das Erreichen eines primären Endpunktes wurden erfasst:

- „nicht-tolerable Anfallssituation“
- die nicht tolerierbare Nebenwirkungen der AED
- sonstige Ereignisse.

Änderungen der Tagesdosis innerhalb gegebener Antikonvulsiva fließen nicht in die Retentionsanalyse ein. Erfasst wurden aber Ko-faktoren wie Änderungen der Tumor-

Therapie (neue OP, neue oder andere CTD, neue Radiatio oder dokumentierter Tumorprogress).

Der Einsatz von AED-Mono- und Kombinationstherapien wurde als separater Verlauf in der Retentionsanalyse gewertet.

Um einen Unterschied zwischen Retentionsraten verschiedener AED zu erkennen, wird im ersten Schritt ein globaler Log-Rank-(Mantel-Cox-) Test durchgeführt. Findet sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den häufigsten verwendeten AED, folgt ein paarweiser Vergleich aller AED. Zur Reduktion der falschpositiven Ergebnisse beim multiplen Testen innerhalb des selben Patientenkollektivs wird eine Adjustierung/Korrektur des Signifikanzniveaus α nach der „Bonferroni“ Methode verwendet, wobei $p_{adj} = \frac{\text{Signifikanzniveau } \alpha}{\text{Anzahl Test}}$ beträgt [97]. Die grafische Darstellung

der Retentionsraten erfolgt als Kaplan- Meier Kurven.

Die Kaplan-Meier Methode („Überlebenszeitanalyse“) ermöglicht die Zeit von einem definierten Anfangsereignis (Therapiebeginn) und einem bestimmten Ereignis (primärer Outcome) innerhalb einer festgelegten Beobachtungsdauer zu untersuchen. In einigen Fällen wird bis zum Ende der maximalen Beobachtungszeit ein primärer Endpunkt nicht beobachtet oder die Studienteilnehmer verlassen die Studie, ohne dass ein primärer Endpunkt beobachtet wurde. In solchen Fällen werden die Werte der letzten Beobachtung (ohne Ereignis) als „zensierte“ Werte in die Analyse eingegeben. In die Überlebenszeitanalyse fließen dadurch alle Patienten (sowohl nicht zensierte als auch zensierte Daten) ein [110].

3.4 Statistische Auswertung

Für die statische Auswertung wurde eine Datenbank im Programm SPSS-Statistics 19-22 © angefertigt. Mithilfe des Programms wurden deskriptive Analysen bezüglich relativer und absoluter Häufigkeiten verschiedener klinischer Parameter bestimmt. Ein besonderes Augenmerk beinhaltete die Analyse der Retentionsraten mit Hilfe von Kaplan-Meier Kurven der am häufigsten verwendeten Antikonvulsiva, wobei ein zweiseitiges $p < 0,05$ im Log Rank- (Mantel-Cox-) Test als signifikant definiert wurde. In der Subgruppenanalyse der häufigsten verwendeten AED (n=4) in der Monotherapie wird durch eine Adjustierung nach Bonferroni ein p_{adj} -Wert von

0,017 als signifikant definiert. In der Subgruppenanalyse der Kombinationstherapien (n=3) gilt ein $p_{\text{adj.}}$ -Wert von 0,025 als signifikant. Die graphische Auswertung wurde auch mithilfe des Programms SPSS-Statistics 19-22 © und Microsoft Excel 2011 © generiert.

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs und der Tumoren

4.1.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten der neuroonkologischen Spezialsprechstunde der Universitätsklinik für Neurologie am Knappschafts Krankenhaus Bochum wurden im Zeitraum vom 1. Januar 2005 bis 1. Januar 2010 (60 Monate) pseudonymisiert erfasst (N=340). Nach Ausschluss von Patienten mit anderen Entitäten als primären Hirntumoren verblieben 284 Patienten, von denen 166 Patienten (58,5%) unter einer symptomatischen Epilepsie litten. Neun dieser 166 Patienten wurden nicht antikonvulsiv therapiert, weitere 24 Patienten waren nur einmalig vorstellig, sodass letztlich 133 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Die Ursachen der einzelnen Drop-outs sind nicht zu klären, neben Ortswechsel und sehr gutem Therapien-ansprechen ist ein Versterben der Patienten zu berücksichtigen.

Das Geschlechterverhältnis m/w zwischen allen 284 PH-Patienten beträgt 1,29:1 (160 Männer vs. 124 Frauen). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose betrug 45,5 Jahre (7 bis 78 Jahre), zum Zeitpunkt der Vorstellung in der neuroonkologischen Ambulanz 49,5 Jahre (6 bis 79 Jahre). In Bezug auf die PH-Patienten mit symptomatischer Epilepsie ist das m/w-Geschlechterverhältnis 1,37:1 (96 Männer vs. 70 Frauen). Das mediane Alter der Hirntumor-Patienten mit symptomatischen Epilepsien lag bei Tumordiagnose bei 44 Jahre und Vorstellung 47 Jahre. Bezogen auf die 133 letztlich in die Auswertung einbezogenen Patienten liegt das Geschlechterverhältnis m/w bei 1,29:1 (75 Männer vs. 58 Frauen), das Alter bei Tumordiagnose bei 45 Jahre und bei Vorstellung 48 Jahre im Median.

Die Kollektive der 284 Hirntumor-Patienten und der 166 Patienten mit symptomatischer Epilepsie unterscheiden sich nicht von den Angaben zur Altersstruktur in der Literatur [51, 65, 79], sodass es kein offensichtlicher Bias unserer gegenüber anderen Hirntumor-Populationen vorliegt. Die klinischen Daten (u.a. Alter, Geschlecht, Tumorcharakteristika, Anfallscharakteristika) zwischen allen Patienten mit symptomatischer Epilepsie (166) und den in die Auswertung einfließenden (133) differiert nicht signifikant, sodass angenommen werden kann,

dass die 133 eingeschlossenen Patienten repräsentativ für Patienten mit PH und symptomatischer Epilepsie sind.

Eine kumulative Übersicht der gesamten klinischen Daten der PH-Patienten mit symptomatischer Epilepsie liefert Tabelle A1 im Anhang.

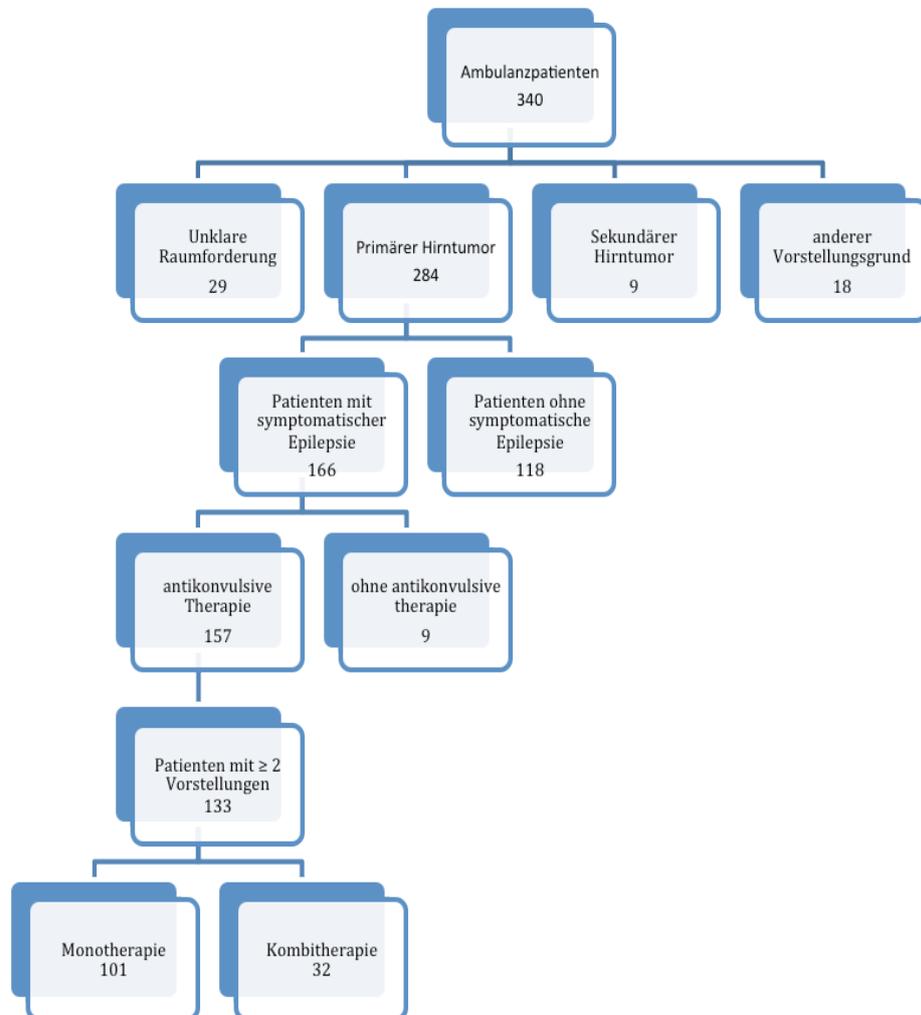


Abb. 1 Gesamtdarstellung aller Patienten in der neuroonkologischen Ambulanz im Follow-up Zeitraum sowie Übersicht der medikamentösen Therapie mit Darstellung der Mono- und Kombinationstherapie zum Zeitpunkt V0

Die Patienten wurden nach Anbindung in der neuroonkologischen Sprechstunde aus onkologischer Indikation in der Regel im ersten Jahr alle drei Monate routinemäßig wieder einbestellt. Bei niedrigmalignen Tumoren wurde das Wiedervorstellungsintervall halbjährlich, z.T. jährlich festgesetzt. Kurzfristige Vorstellungen waren jederzeit über die Notaufnahme oder bei stationärer Zuweisung gewährleistet.

Die Beobachtungsdauer der 133 Patienten mit symptomatischer Epilepsie und Follow-up betrug durchschnittlich 12,7 Monate (1 bis 132 Monate, median 9 Monate, SD 16,78 Monate).

4.1.2 Histologie

Die Prävalenz von Epilepsien in Abhängigkeit von der diagnostizierten Tumorentität und vom Tumor-Grading ist in den Abb. 2 und 3 dargestellt. Insgesamt waren 58,5% der 284 PH-Patienten in dieser Studie an einer symptomatischen Epilepsie erkrankt. Das höchste Risiko zur Ausbildung einer symptomatischen Epilepsie hatten Patienten mit einem diffusen Astrozytom (DA), Oligodendrogliom (ODG) oder Oligoastrozytom (OA) und anaplastischem Astrozytom (AA). Patienten mit einem Glioblastom (GBM), primären ZNS-Lymphom (PZNSL) oder Meningeom waren seltener von symptomatischen Epilepsien betroffen. Diese Beobachtung deckt sich mit publizierten Studien, womit wiederum angenommen werden kann, dass das hier untersuchte Kollektiv keinem Sampling-Bias unterliegt. Eine Aussage zur der „Andere“-Gruppe diesbezüglich ist aufgrund niedriger Fallzahlen nicht möglich.

Tabelle 1 zeigt die absolute Verteilung von symptomatischer Epilepsie im Gesamtkollektiv.

Tabelle 1 Symptomatische Epilepsie bei Hirntumorpatienten

Histologie/ Epilepsie	DA	AA	GBM	OA	ODG	PZNSL	Meningeom	Andere
ja	26	28	65	17	14	7	4	5
nein	6	11	52	5	4	17	5	18

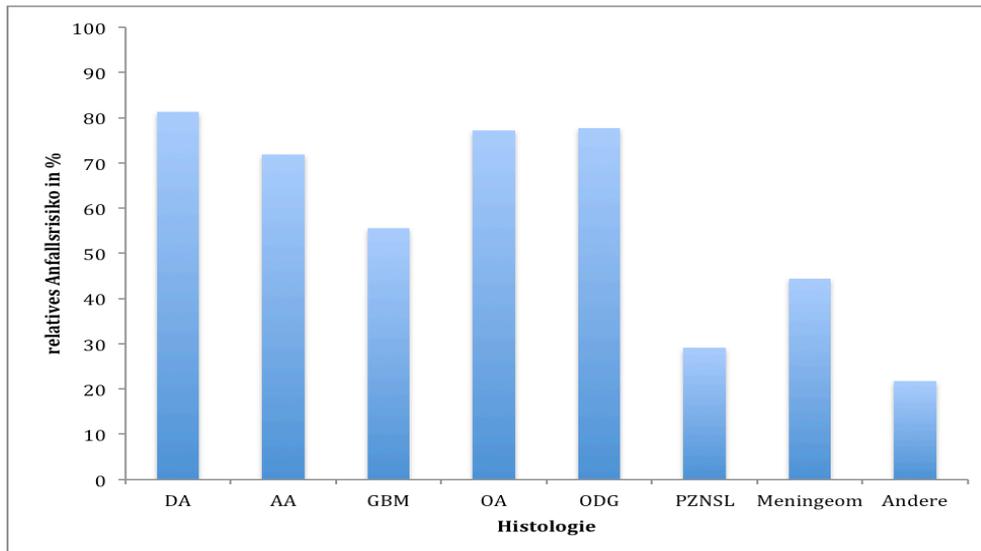


Abb. 2 Relative Häufigkeit von symptomatischer Epilepsie bei verschiedenen Tumorentitäten bezogen auf alle 284 Patienten mit primärem Hirntumor. Unter „Andere“ zusammengefasst sind: PNET, DENT, Ependyom, Pinealistumor, Prolaktinom, Gliosarkom, Medulloblastom, Pongliom, pilozytisches Astrozytom

Bezogen auf die Gliome führen LGG signifikant häufiger als HGG zu symptomatischen Epilepsien ($p=0,017$). Auch diese Zahlen decken sich mit der Literatur [38].

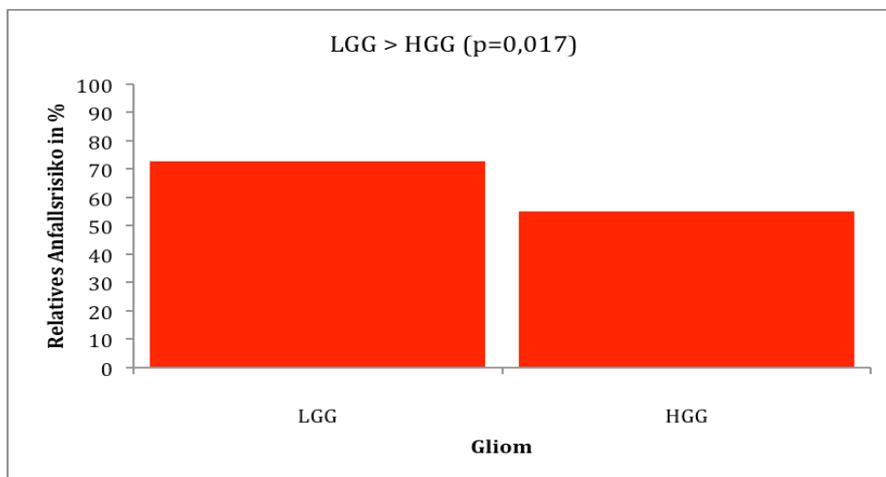


Abb. 3 Relative Häufigkeit von symptomatischer Epilepsie bei Low-grade-Gliomen (LGG) und High-grade Gliomen (HGG) unter allen Patienten mit Gliomen (n=236)

4.1.3 Tumorlokalisation

Bezogen auf alle Patienten mit primären Hirntumor (n=284) lag die Prävalenz der Epilepsie im Falle einer supratentoriellen Tumorlokalisation (n=234) bei 60,7%, bei ausschließlich infratentoriellen Tumoren (n=18) bei 16,7% ($p<0,001$). Bei 27 Patienten fehlten belastbare Angaben zur exakten Lokalisation des Tumors.

Die relative Häufigkeit von symptomatischer Epilepsie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation (Hirnlappen) ist in Abb. 4 dargestellt.

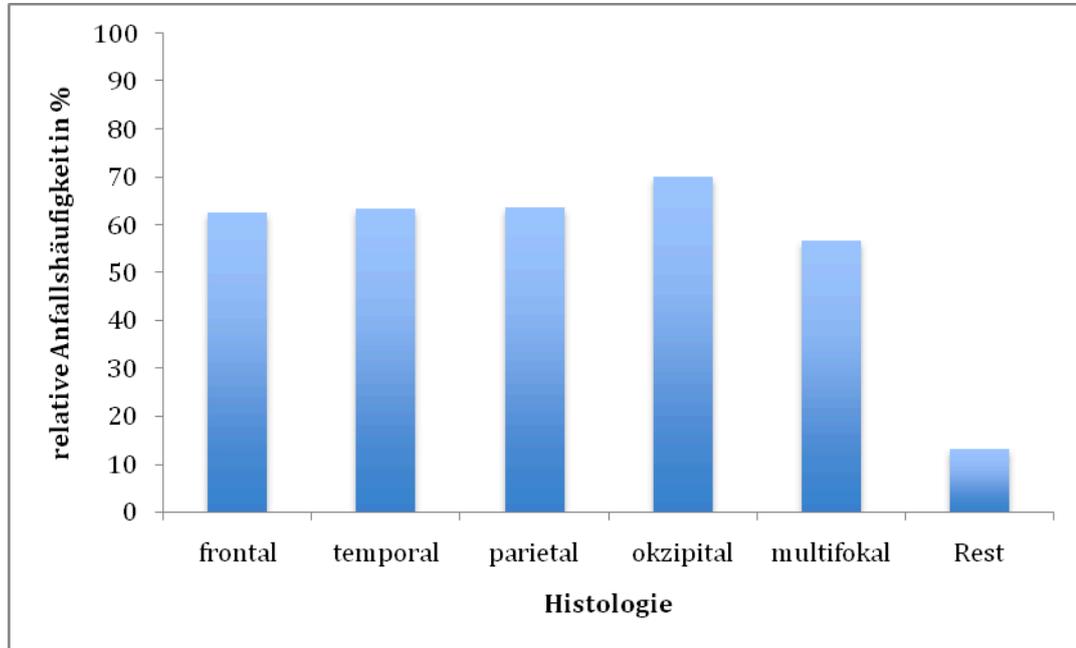


Abb. 4 Relative Häufigkeit von symptomatischer Epilepsie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation bezogen auf alle Patienten mit primären Hirntumoren (n=262, bei n = 22 Patienten war die Tumorlokalisation nicht abschließend zu klassifizieren); Unter Rest (n=34) sind abweichende v.a. infratentorielle Lokalisationen zusammengefasst

Die Verteilung der Tumorlokalisationen bezogen auf die 133 in die Analyse der Effektivität der Antikonvulsiva einbezogenen Patienten ist in Abb. 5 dargestellt.

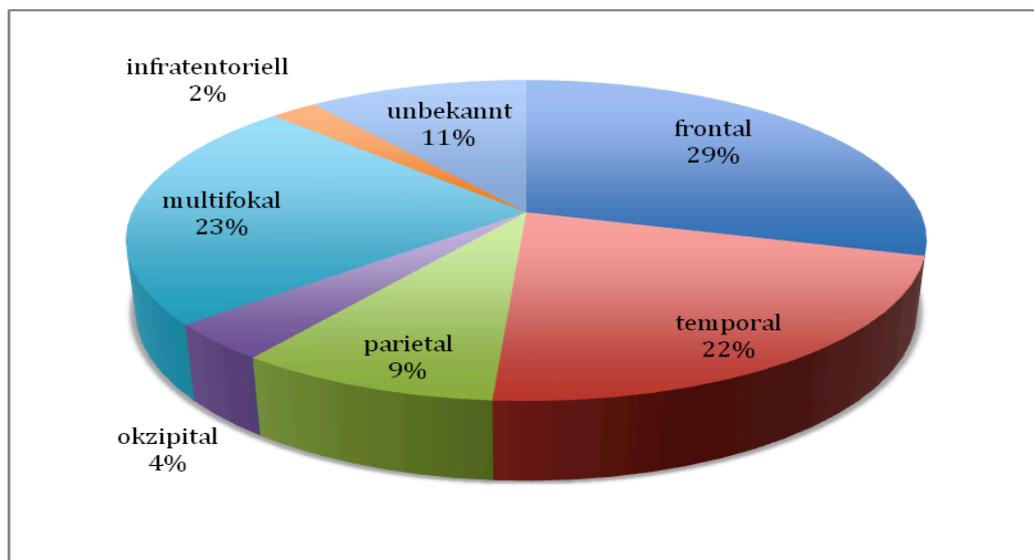


Abb. 5 Lage der Tumoren bei den 133 in die Effektivitätsanalyse eingeschlossenen Patienten

4.1.4 Anfallstypen

Die weitere Analyse bezieht sich ausschließlich auf die 133 Patienten mit symptomatischer Epilepsie aufgrund des primären Hirntumors, bei denen ein hinreichender Follow-up vorlag. In 77 der 133 Patienten (57,9%) führte der erste Anfall zur Diagnose des Hirntumors. Bei weiteren 56 Patienten (42,1%) wurde erst im Verlauf ihrer Tumorerkrankung eine symptomatische Epilepsie diagnostiziert.

Der häufigste Anfallstyp waren einfach-partielle Anfälle, diese wurden bei 68 Patienten (51,1%) beobachtet. Komplex-partielle Anfälle wurden bei zehn Patienten (7,5%) dokumentiert, in etwa Ein-Drittel aller Fälle (33,9%, n=45) führte ein einfach- oder komplex-partieller Anfall zu einer sekundären Generalisierung. Ausschließlich generalisiert tonisch-klonische Anfälle traten bei sechs Patienten (4,5%) auf. Insgesamt vier Patienten (3%) litten unter einfach- sowie komplex-partiellen Anfällen ohne sekundäre Generalisierung.

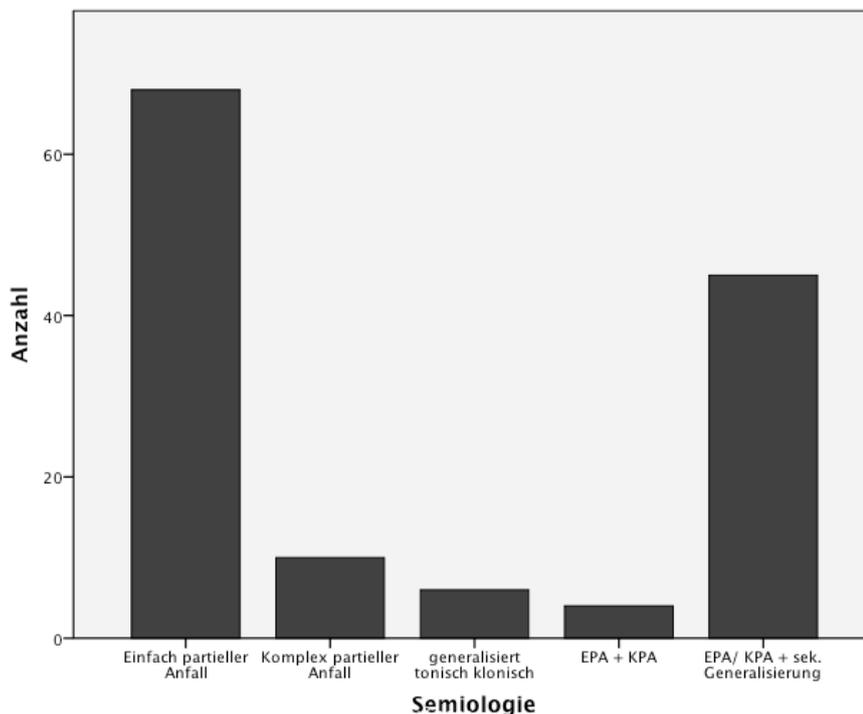


Abb. 6 Anfallsklassifikation aller Patienten (N=133); EPA= einfach-partieller Anfall, KPA= komplex-partieller Anfall

4.1.5 Tumorthherapie

Die onkologische Therapie der hier untersuchten Patienten beruhte im Wesentlichen auf den folgenden drei Säulen: Neurochirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie.

Soweit möglich, wurden die Patienten im Rahmen von onkologischen Studien betreut [92].

In Abhängigkeit der Tumorhistologie, -lokalisierung und -größe sowie dem Patientenalter wird das Therapiekonzept interdisziplinär entschieden. Eine Kombination zweier Therapiearme wird als multimodal bezeichnet. In Tabelle 2 sind die Therapiemaßnahmen aller 133 Patienten mit Follow-up aufgeführt.

Tabelle 2 Therapie der primären Hirntumoren. Eine Kombination von chirurgischer Resektion, Chemotherapie oder Radiatio wird unter multimodal aufgeführt

Histologie	OP	Chemo	Radiatio	Multimodal*	keine Therapie	Gesamt
DA	3	7	0	6	4	20
AA	1	7	0	15	0	23
GBM	0	7	1	42	0	51
OA						
- WHO II	2	0	0	3	2	7
- WHO III	1	2	0	6	0	9
ODG						
- WHO II	0	1	0	2	1	4
- WHO III	0	3	0	5	0	8
Meningeom	0	0	0	2	0	2
PZNSL	0	4	0	1	0	5
Andere	0	1	0	3	0	4

4.2 Analyse der antikonvulsiven Medikation

4.2.1 AED- Therapie zu Beginn der Beobachtung und davor

101 Patienten waren bei V0 auf eine Monotherapie (Mono), 32 auf eine Kombinationstherapie (Kombi) eingestellt. Soweit zu eruieren, entsprach die Monotherapie bei V0 bei allen Patienten der ersten AED-Einstellung. Ab Zeitpunkt V0 erfolgte bei 22 eine, bei zehn Patienten mehr als eine Umstellung. 31 Patienten waren zum Zeitpunkt V0 auf eine Kombinationstherapie aus zwei Medikamenten und ein Patient mit einer Kombination aus drei Medikamenten eingestellt. Abb.7 zeigt alle zum Zeitpunkt V0 eingesetzten AED zusammengefasst in % angegeben.

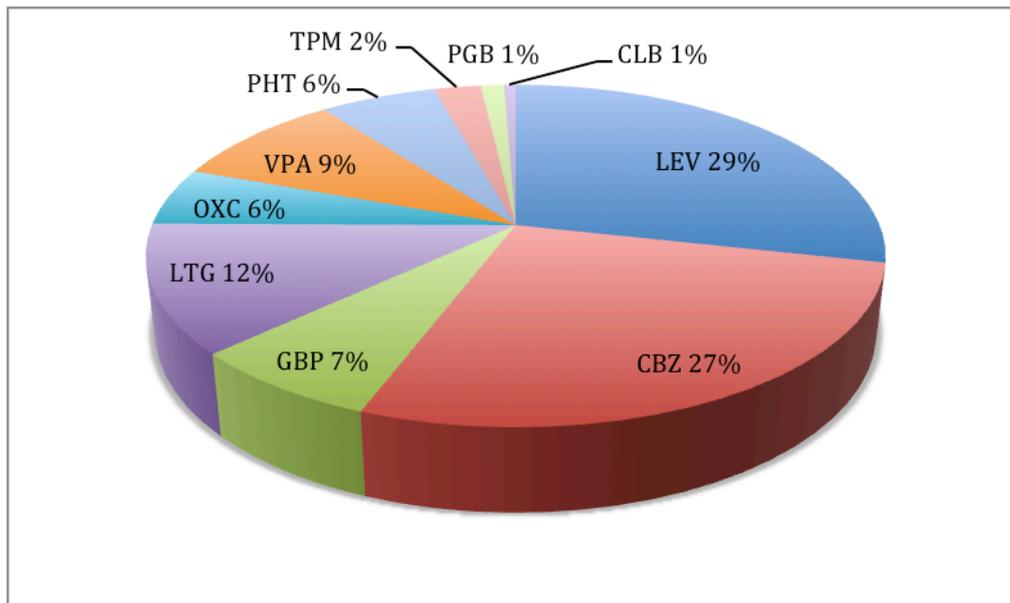


Abb. 7 Anzahl der gesamt eingesetzten AED in % zum Zeitpunkt V0

4.2.2.1 Monotherapien zum Zeitpunkt V0

LEV wurde als häufigstes AED in der Monotherapie eingesetzt (n=34), CBZ fand bei 26 Patienten Einsatz. LTG und GBP wurden jeweils neunmal als erstes AED verwendet. OXC wurde insgesamt achtmal eingesetzt. Die Medikation mit VPA und PHT fand jeweils bei sechs Patienten statt. Vereinzelt eingesetzt wurden PGB (n=1) und TPM (n=2). Abb. 8 zeigt eine Übersicht aller AED in der Monotherapie zum Zeitpunkt V0. Die vier häufigsten AED (LEV, CBZ, LTG und GBP) fließen in die nachfolgende Analyse ein.

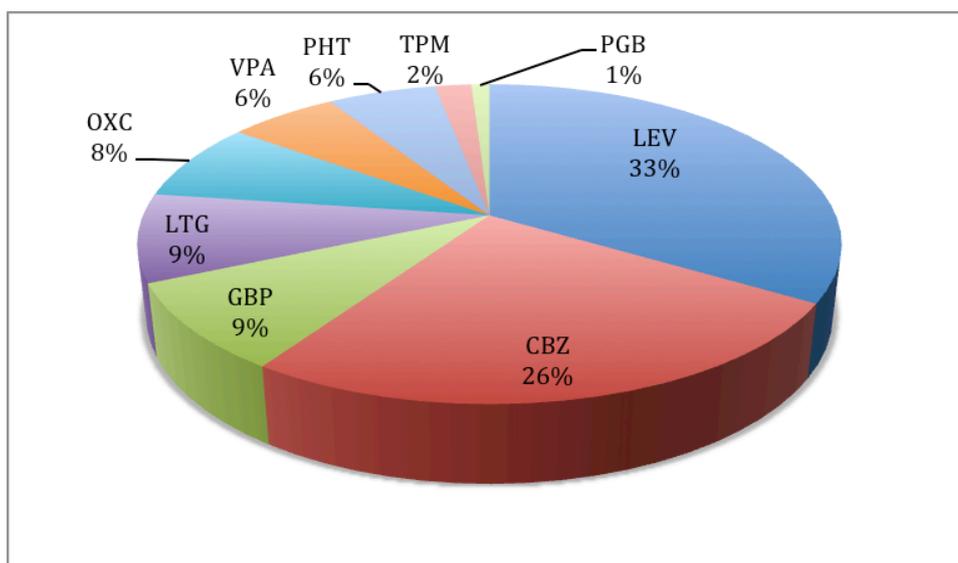


Abb. 8 AED in der Monotherapie in % zum Zeitpunkt V0

4.2.2.2 Kombinationstherapien zum Zeitpunkt V0

Die Kombinationstherapien aus zwei AED (n=31) werden in Abb. 9 zusammengefasst dargestellt. Eine einmalige Dreifachtherapie ist mit rot markiert.

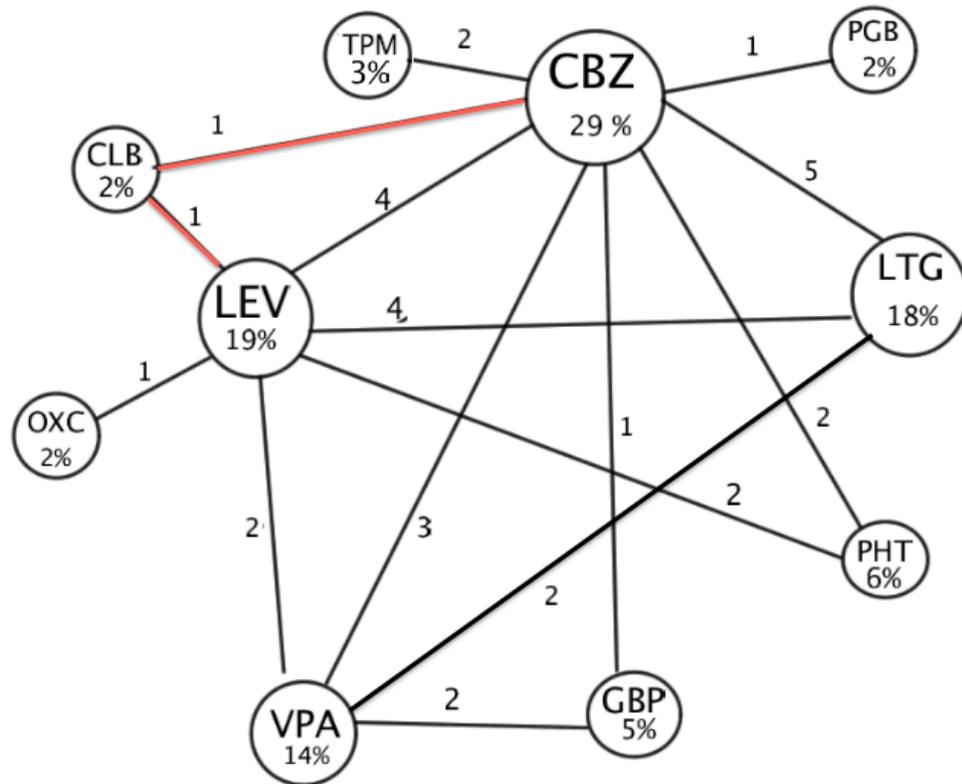


Abb. 9 Übersicht der Kombinationstherapien mit %- Verteilung der einzelnen AED sowie Anzahl der AED-Paare; Rot= 3-fach Kombination

4.3 Modifikationen der AED-Therapie im Verlauf

Bei 101 Patienten mit Monotherapie zum Zeitpunkt V0 erfolgten im Beobachtungszeitraum elf Substitutionen, zehn Add-on und eine Reduktion. In zehn weiteren Fällen wurde mehr als eine Umstellung durchgeführt.

Von 32 Patienten mit Kombinationstherapien zum Zeitpunkt V0 erfolgten sieben Substitutionen, drei Add-on und eine Reduktion. Bei einem Patienten wurde die Therapie mehrfach modifiziert.

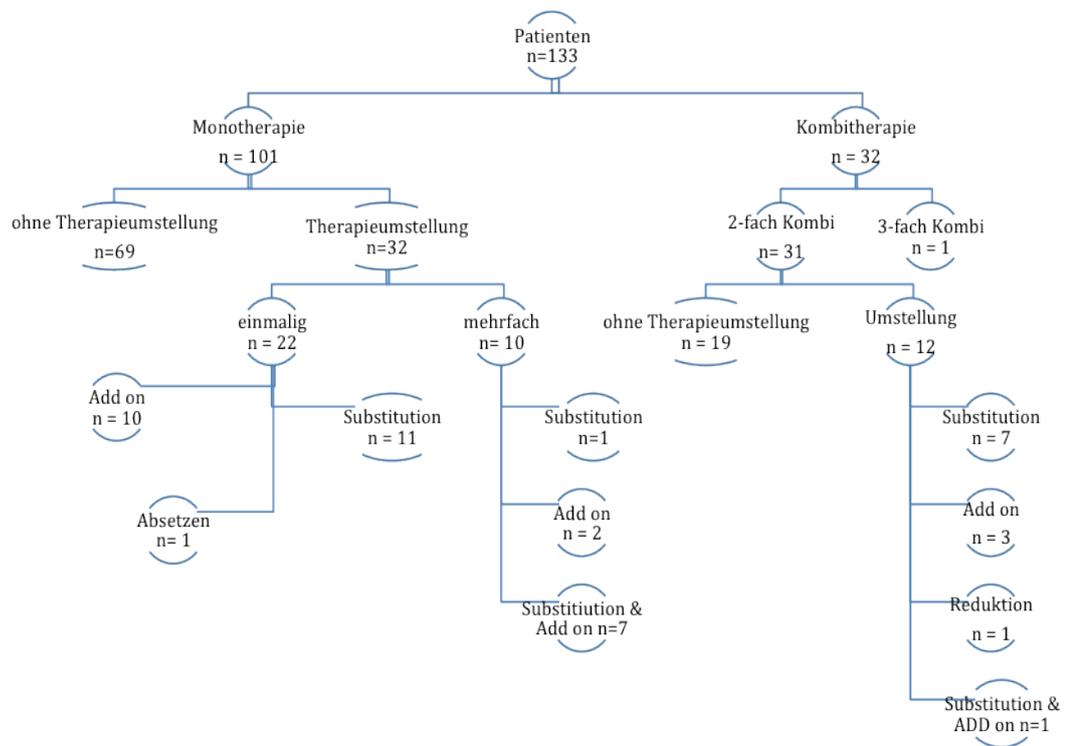


Abb. 10 Übersicht über Therapiemodifikation in der Mono- und Kombitherapie

4.3.1 Analyse der erfolgten AED-Änderungen in der Monotherapie

4.3.1.1 Monotherapie zu andere Monotherapie

Eine einmalige Umstellung der Medikation wurde in 22 Fällen durchgeführt, in zehn weiteren Fällen wurde die antikonvulsive Medikation mehrfach angepasst.

CBZ wurde in vier Fällen durch *LEV* ersetzt, dabei fand einmal ein Wechsel bei nicht-tolerabler Anfallssituation statt, zwei weitere Male präventiv bei potentieller Interaktion mit der Chemotherapie und einmalig bei mnestischen Störungen des Patienten.

Zur Vermeidung pharmakokinetischer Nebenwirkungen wurde *CBZ* in einem Fall gegen *GBP* ausgetauscht.

Eine Patientin mit *GBP* Medikation wurde bei subjektiver Dyspnoe nach Medikamenteneinnahme auf *LEV* umgestellt.

LTG wurde bei zwei Patienten bei unerwünschter Arzneimittelwirkung auf *LEV* umgestellt, in einem Fall wurde eine Dysarthrie, in dem anderen Fall eine Exanthem-Bildung als Grund für die Umstellung dokumentiert.

TPM wurde auf *LEV* bei nicht-tolerabler Anfallssituation im Rahmen eines Tumorprogresses gewechselt.

Zwei Patienten mit einer *PHT* Medikation wurden präventiv bei konkomitanter Chemotherapie mit *TMZ* umgestellt, ein Patient erhielt *LEV*, der andere *GBP* zur Monotherapie.

Folgende Anzahl an Patienten wurden nie umgestellt: *LEV* (33), *CBZ* (13), *GBP* (8), *LTG* (5), *OXC* (3), *PHT* (3), *VPA* (2), *PGB* (1), *TPM* (1).

Tabelle 3 Umstellung der AED auf neue Präparate mit Auflistung der Umstellungsindikationen

1st AED	Wechsel auf	Ursache
<i>CBZ</i>	<i>LEV</i>	nicht-tolerable Anfallssituation
<i>CBZ</i>	<i>LEV</i>	Vor Chemotherapie zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen
<i>CBZ</i>	<i>LEV</i>	Vor Chemotherapie zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen
<i>CBZ</i>	<i>LEV</i>	Mnestische Störung
<i>CBZ</i>	<i>GBP</i>	Vor Chemotherapie zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen
<i>LTG</i>	<i>LEV</i>	Exanthem
<i>LTG</i>	<i>LEV</i>	Dysarthrie
<i>TPM</i>	<i>LEV</i>	Tumorprogress
<i>GBP</i>	<i>LEV</i>	Dyspnoe
<i>PHT</i>	<i>LTG</i>	Vor Chemotherapie zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen
<i>PHT</i>	<i>LEV</i>	Vor Chemotherapie zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen

4.3.1.2 Monotherapie zu Kombinationstherapie (ADD-ON)

Die dokumentierte Ursache zum Add-on eines Antikonvulsivums zu einer bestehenden Monotherapie war in allen Fällen eine nicht-tolerable Anfallssituation. Die einzelnen Kombinationen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4 Add-on eines AED mit einem AED zur Kombinationstherapie

1.AED	+ Add-on von
<i>LEV</i>	<i>VPA</i>
<i>CBZ</i>	<i>LTG</i>
<i>VPA</i>	<i>LEV</i>
<i>VPA</i>	<i>GBP</i>
<i>VPA</i>	<i>OXC</i>
<i>OXC</i>	<i>LEV</i>
<i>OXC</i>	<i>GBP</i>
<i>OXC</i>	<i>LTG</i>
<i>LTG</i>	<i>LEV</i>
<i>LTG</i>	<i>LEV</i>

4.3.1.3 Monotherapie abgesetzt

Die antikonvulsive Monotherapie mit *PHT* wurde bei einer Patientin mit einem OA und einfach-partiellen Anfällen aufgrund einer neu aufgetretenen Sicca-Symptomatik und sechs Monaten bestehender Anfallsfreiheit gänzlich abgesetzt. In der weiteren Follow-up Dauer von insgesamt 36 Monaten sind keine weiteren Anfälle mehr beobachtet worden.

4.3.1.4 Mehrfachänderungen

Bei einem Patienten (#1) wurde *CBZ* aufgrund möglicher Interaktion mit dem CTD präventiv gegen *LEV* substituiert, bei fehlender Anfallsfreiheit folgte im Verlauf noch ein Add-on mit *GBP*.

Die Medikation eines Patienten (#2) mit einem diffusen Astrozytom gestaltete sich kompliziert. Nach initialer Therapie mit *CBZ* wurde die Medikation mit *OXC* zugunsten des besseren Nebenwirkungsprofils ausgetauscht, bei fehlender

Anfallskontrolle wurde die Monotherapie mit *LEV* erweitert und letztendlich dann *OXC* gegen *PGB* bei wiederum verträglicheren Nebenwirkungen ausgetauscht.

Eine Umstellung auf *LTG* fand bei klinisch-chemisch nachgewiesenen Leukopenien unter *CBZ* bei einer Patientin (#3) statt. Zur ausreichenden Anfallskontrolle wurde die Monotherapie mit *LEV* im Verlauf erweitert.

Bei einer weiteren Patientin (#4) wurde die antikonvulsive Therapie mit *CBZ* aus präventiver Indikation gegen *LEV* substituiert. Aufgrund einer Gewichtszunahme unter *LEV* folgte ein Wechsel auf *TPM*.

Ein Patient (#5) wurde bei mnestischen Störungen von *CBZ* auf *LTG* umgestellt, bei unzureichender Anfallskontrolle erfolgte ein Add-on mit *LEV*.

Eine Monotherapie (#6) mit *OXC* wurde bei nicht-tolerabler Anfallssituation im Rahmen eines Tumorprogresses auf *GBP* umgestellt. Bei fehlend befriedigender Anfallskontrolle folgte ein Add-on mit *LEV*.

Ein Patient (#7) mit initialer Monotherapie mit *OXC* wurde aufgrund unzureichender Anfallskontrolle *LTG* hinzudosiert. Im Verlauf wurde *OXC* gegen *LEV* bei ausbleibender tolerabler Anfallssituation ausgetauscht.

Bei einem Patienten (#8) wurde nach Erweiterung einer *VPA*-Monotherapie um *LEV* bei unzureichender Anfallskontrolle im Verlauf eine Dreifachtherapie mit *ZNS* notwendig.

Die Monotherapie mit *CBZ* wurde in einem Fall (#9) bei nicht-tolerabler Anfallssituation um *LTG* erweitert, nach langjährigem Verlauf wurde die Kombinationstherapie auf eine Monotherapie mit *LTG* reduziert, nach Absetzen von *CBZ* wurde im Verlauf *LTG* gegen *LEV* bei erneuten Anfällen ausgetauscht.

Die Monotherapie mit *CBZ* wurde in einem Fall (#10) bei fehlender Anfallskontrolle gegen *LEV* ausgetauscht, bei erneut fehlender Anfallskontrolle wurde im Verlauf *CBZ* wieder im Rahmen einer Kombinationstherapie hinzugenommen.

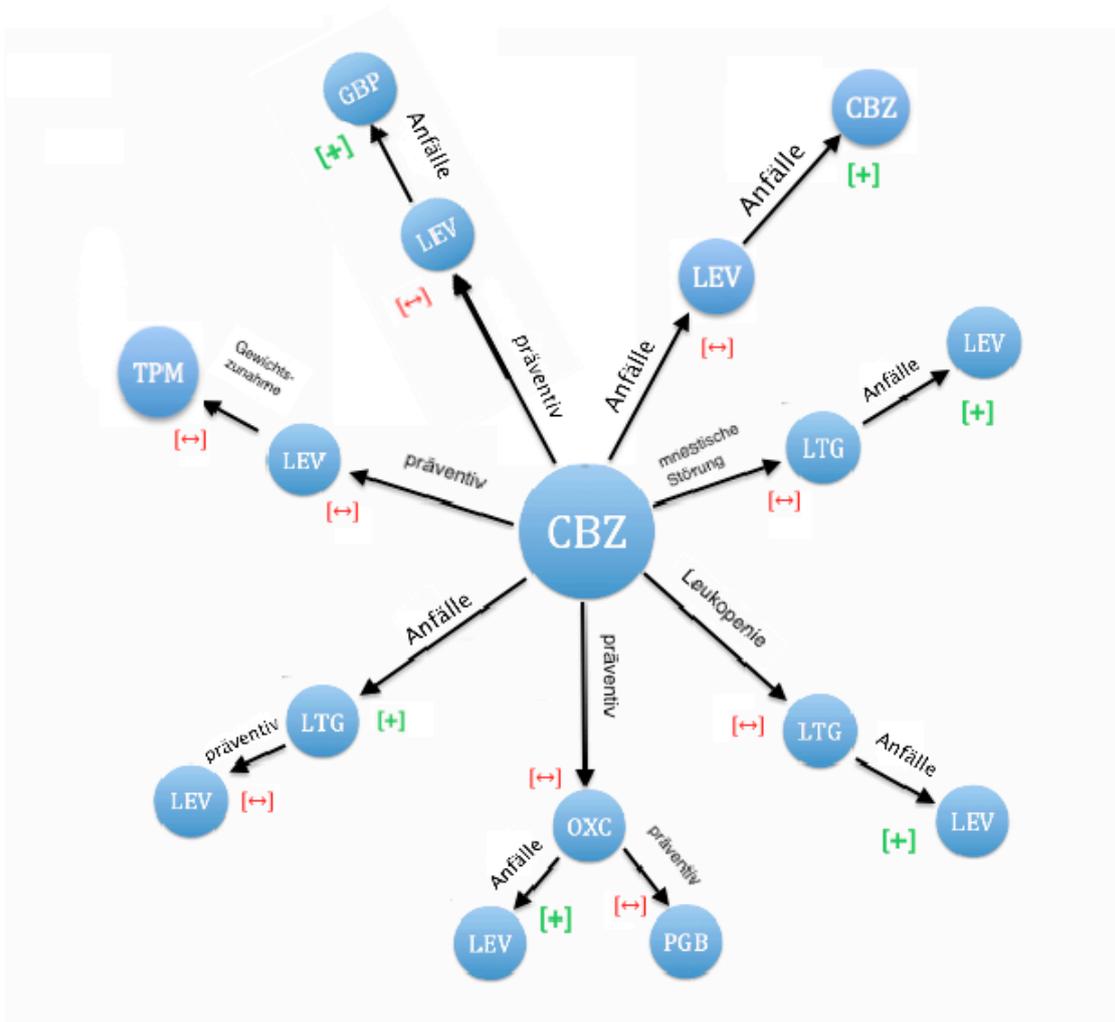


Abb. 11 Mehrfachänderungen der AED- Therapie am Beispiel CBZ (n =7/10), [+]- Add-on; [↔] Substitution

Die Definition der Pharmakoresistenz (bezogen auf eine tolerable Anfallsituation, nicht eine komplette Anfallsfreiheit) wurde in keinem Fall der Therapiemodifikationen erreicht.

4.3.2 Analyse der erfolgten AED- Änderungen in der Kombinationstherapie

4.3.2.1 Kombinationstherapie zu andere Kombinationstherapie

Eine Substitution eines AED von der antikonvulsiven Kombinationstherapie wurde in sieben Fällen durchgeführt. Jeweils einmal wurde *CBZ* (+*GBP*) {#1} und *PHT* (+*CBZ*) {#2} aufgrund möglicher potentieller Interaktionen mit CTD präventiv gegen *LEV* ausgetauscht. *VPA*(+*GBP*) {#3} wurde aufgrund einer neu beschriebenen Potenzminderung gegen *LTG* ausgetauscht.

LTG (+CBZ) {4} führte in einer Kombinationstherapie zu einer Vigilanzstörung, die Patientin beschrieb ein Trunkenheitsgefühl und wurde gegen *TPM* substituiert. In einem Fall {#5} wurde bei bestehenden mnestischen Störungen die Medikation von *CBZ (+LTG)* auf *LEV* in Kombination zu *LTG* umgestellt.

In zwei Fällen wurde die Kombination von *CBZ (+LTG)* {#6, #7} bei nicht-tolerabler Anfallssituation gegen *LEV* substituiert. In der folgenden Tabelle sind alle Substitutionen ausführlich aufgeführt.

Tabelle 5 Substitution eines AED bei bestehenden Zweifachkombination

AED Kombination	Wechsel zu	Indikation
<i>LTG+CBZ</i>	<i>TPM+CBZ</i>	„Trunkenheit“
<i>CBZ + GBP</i>	<i>LEV + GBP</i>	Vor Chemotherapie zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen
<i>VPA+ GBP</i>	<i>LTG + GBP</i>	Potenzminderung
<i>LTG+CBZ</i>	<i>TPM+CBZ</i>	Geringe Anfallskontrolle
<i>CBZ +LTG</i>	<i>LEV + LTG</i>	mnestische Störung
<i>PHT+CBZ</i>	<i>LEV+CBZ</i>	Vor Chemotherapie zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen
<i>CBZ+ LTG</i>	<i>LEV+ LTG</i>	geringe Anfallskontrolle

Eine Erweiterung der Zweifachkombination zu einer Dreifachkombination wurde in drei Fällen bei nicht tolerabler Anfallssituation durchgeführt. In zwei von drei Fällen bestand bereits eine Kombination mit *LEV*, als zweites AED folgte in allen Fällen *GBP*.

Tabelle 6 Add-on von einem AED bei bestehenden Zweifachkombinationen

AED-Kombination	Add-on zu	3-fach Kombination
<i>LEV + LTG</i>	<i>GBP</i>	<i>LEV + LTG + GBP</i>
<i>LEV + VPA</i>	<i>GBP</i>	<i>LEV+ VPA+ GBP</i>
<i>CBZ+ TPM</i>	<i>GBP</i>	<i>CBZ+ TPM+ GBP</i>

Eine Kombinationstherapie bestehend aus *CBZ (+LTG)* wurde durch *LEV (+LTG)* bei geringer Anfallskontrolle ausgetauscht, bei weiterhin fehlend ausreichender Anfallskontrolle fand ein Add-on von *GBP* statt.

In einem Fall wurde eine Kombinationstherapie bestehend aus *VPA (+CBZ)* aus präventiver Indikation zugunsten der Pharmakokinetik in eine Monotherapie mit *OXC* ausgetauscht.

4.4. Maximale Tagesdosis der vier häufigsten AED in Monotherapie

Die maximale Tagesdosis von *LEV* war in 33 Fällen (97,1%) dokumentiert und betrug im Mittel $1931,82 \pm 923,39$ mg/d mit einer Verteilung zwischen 250 mg/d und 4000 mg/d.

Die maximale Tagesdosis von *CBZ* konnte in 24 Fällen (92,3%) bestimmt werden und betrug im Mittel $706,25 \pm 367,81$ mg/d. Die minimal eingesetzte Dosis betrug 150 mg/d, die maximal eingesetzte Dosis 1600 mg/d. Bei den elf Patienten ohne Umstellung wurde eine mittlere Dosis von $713,64 \pm 288,18$ mg/d und bei den Patienten mit Umstellungen in insgesamt 13 Fällen eine Dosis von $700 \pm 435,89$ mg/d dokumentiert (Unterschied nicht signifikant). Die maximal empfohlene Tagesdosierung von 1600 mg wurde in keinem Fall überschritten.

Die mittlere Tagesdosis von *LTG* (100%) betrug insgesamt $258,33 \pm 175,89$ mg/d, bei den Patienten ohne Umstellung (n= 5/9) im Mittel $290 \pm 201,25$ mg/d und bei den umgestellten Patienten (n=4/9) $218,75 \pm 157,29$ mg/d (Unterschied nicht signifikant). Die minimal eingesetzte Dosis betrug 50 mg/d, die maximal eingesetzte Dosis 500 mg/d. Die empfohlene Höchstdosis von 600 mg/d wurde in keinem Fall überschritten.

Die *GBP*-Tagesdosis (77,8%) betrug im Mittel $2471,43 \pm 1281,55$ mg/d. Die Dosis der Patienten ohne Umstellung (n=6/7) betrug im Mittel $2833,33 \pm 933,10$ mg/d, eine Patientin mit einer Umstellung (1/7) nahm eine Dosis von 300 mg/d und erfuhr hierunter Dyspnoe. Die maximal empfohlene Höchstdosis von 3600 mg/d wurde in zwei von sieben Patienten überschritten, die Dosis von 4000 mg/d führten bei keinem der beobachteten Patienten zu einer zusätzlichen Nebenwirkung.

Aufgrund der geringen Fallzahlen ist ein statistischer Vergleich nur bedingt aussagekräftig, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Dosis von Patienten mit und ohne Veränderung der Medikation bei CBZ, LTG und GBP. Für LEV kann, wegen lediglich einer Änderung gegenüber 33 auf der Medikation verbliebenen Patienten keine Statistik gerechnet werden.

Tabelle 7 Mittlere Dosis \pm Standardabweichung bei Patienten mit Therapieumstellung und ohne Umstellung in mg/d; * Erstdosis und **Maximaldosis aus „DGN Leitlinie-“ [21], * p-Wert, LEV Berechnung nicht möglich**

	LEV	CBZ	LTG	GBP
Verblieben	$1931,82 \pm 923,39$ (n=33)	$713,64 \pm 288,18$ (n=11)	$290 \pm 201,25$ (n=5)	$2833,33 \pm 933,10$ (n=6)
Abgesetzt	3000 (n=1)	$700 \pm 435,89$ (n=13)	$218,75 \pm 157,29$ (n=4)	300 (n=1)
*Erste Startdosis	1000	600	100	900
**Maximaldosis	4000	1600	600	3600
*** p-Wert		0,651	0,931	0,672

4.5 Langzeitretention

Um die Verträglichkeit und Wirksamkeit der einzelnen AED bestmöglich ermitteln zu können, wurde die Analyse der Retentionsraten getrennt für Verläufe mit Monotherapie und Kombinationstherapie durchgeführt.

4.5.1 Monotherapie

Die Langzeit-Retentionsraten wurden für alle AED der Patienten mit Monotherapie (n=101) berechnet und in der folgenden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

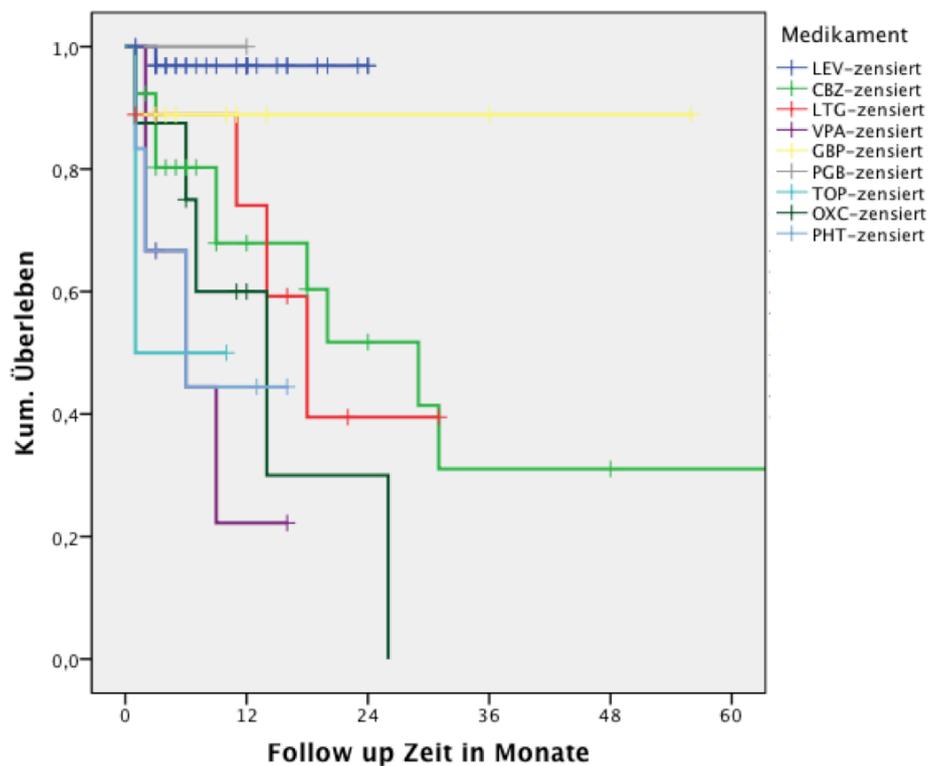


Abb. 12 Retentionsraten aller AED über 60 Monate Follow-up Zeit

Ein statistischer Vergleich war wegen der geringen Fallzahlen für die Substanzen *VPA*, *PGB*, *TPM*, *PHT* und *OXC* jedoch nicht möglich. Daher reduziert sich der statistische Vergleich im Verlauf auf *LEV* gegen den Rest der verabreichten Antikonvulsiva (Rest-AED). Anschließend wurde eine Subanalyse der vier häufigsten Substanzen *LEV*, *GBP*, *LTG* und *CBZ* durchgeführt.

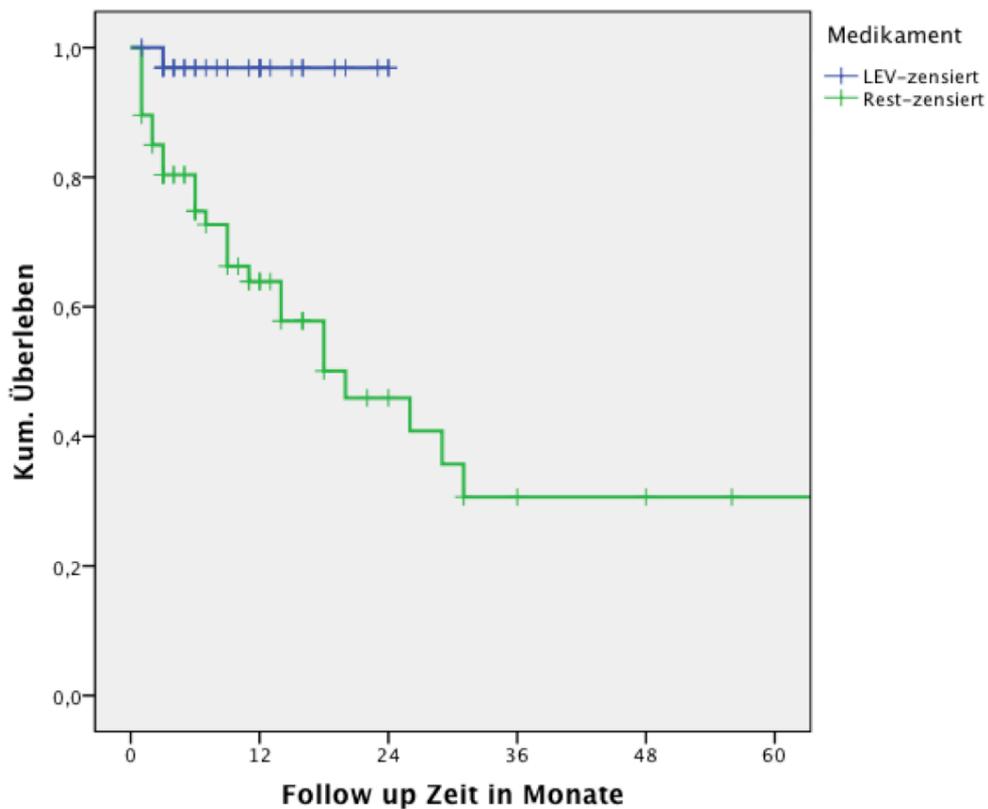


Abb. 13 Vergleich Retentionsraten von LEV gegen "Gesamt-AED"

Die mediane Beobachtungsdauer für *LEV* betrug zehn Monate (1 bis 24, MW $10 \pm 6,7$). Die Retentionsrate für die ersten zwölf Monate betrug 96,9%. Nach 24 Monaten betrug die Retentionsrate weiterhin 96,9%.

Die mediane Beobachtungsdauer für die „Rest-AED“-Gruppe betrug neun Monate (1 bis 132, MW $13,79 \pm 19,84$). Die Retentionsrate für die ersten zwölf Monate betrug 63,9%, nach weiteren zwölf Monaten fiel die Retentionsrate auf 45,9%. Die Retentionsrate betrug ab dem dritten bis fünften Jahr konstant 30,6%.

Es zeigte sich eine signifikant höhere Retentionsrate von *LEV* im Vergleich zu der Vergleichsgruppe „Rest-AED“ ($p=0,001$).

4.5.1.1 Rolle „präventiver“ Medikamentenumstellungen auf die Retentionsanalyse der Monotherapie

Da die Retentionsrate eine Auskunft über das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit geben soll, präventive Veränderungen wegen pharmakokinetischer Überlegungen aber das Bild möglicherweise mit einem Behandler-Bias versehen könnten, wurde eine gesonderte Retentionsanalyse unter Aufteilung der

Patientengruppe durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten mit LEV-Monotherapie, Monotherapie der restlichen AED, sowie Patienten mit präventiver AED-Umstellung verglichen (n=5, davon drei präventive Umstellung auf LEV, eine auf LTG und eine auf GBP).

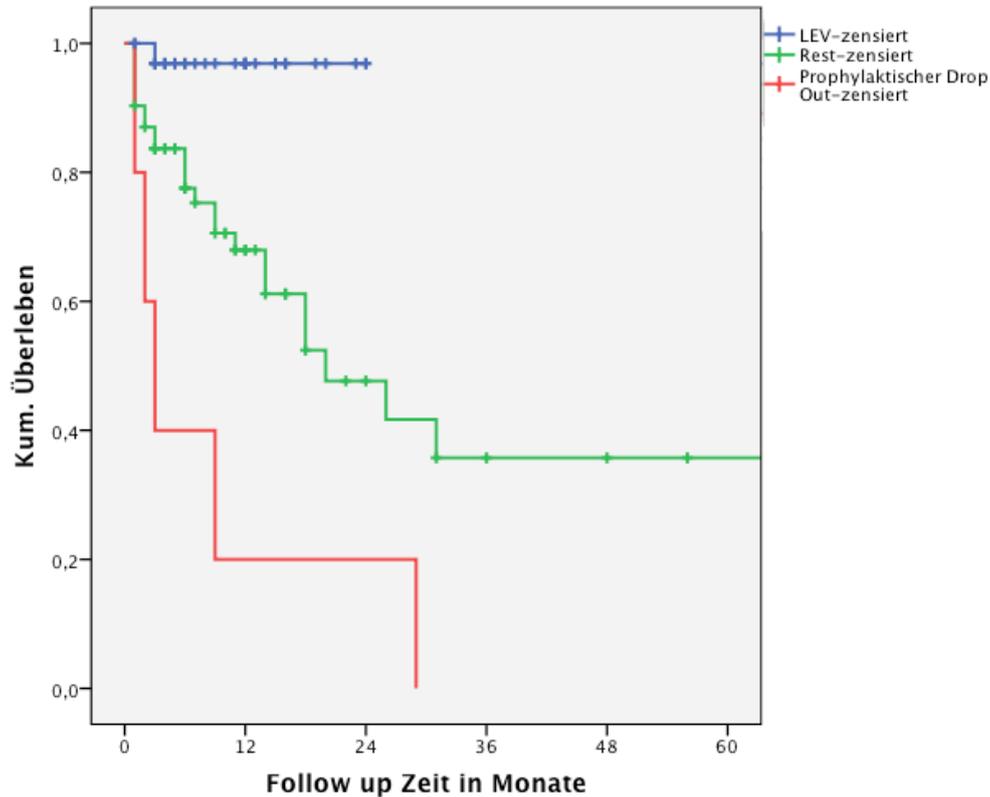


Abb. 14 Vergleich der Retentionsraten von LEV, den Rest-AED und den präventiv ausgetauschten AED (präventiver Drop out) ($p < 0,001$)

Im globalen Log-Rank-(Mantel-Cox-) Test fand sich auch nach Herausnahme der Patienten mit präventiver Umstellung ein signifikanter Unterschied zwischen der Retentionsrate von LEV und den restlichen AED ($p = 0,002$).

Die nachfolgenden Analysen beziehen sich ausschließlich auf Medikamentenumstellungen, die nicht „prophylaktisch“ motiviert waren.

4.5.1.2. Retentionsraten der vier häufigsten Monotherapie-AED

In der Subgruppenanalyse für AED mit hinreichend hoher Fallzahl wurde im globalen Log Rank-(Mantel-Cox-) Test ein signifikanter Unterschied mit einem $p = 0,033$ beobachtet.

Da es sich hierbei um ein multiples Testen innerhalb eines Patientenkollektivs handelt, ist das Signifikanzniveau α nach der Bonferroni- Methode korrigiert worden. Demzufolge ist bei einer maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nach der Korrektur ein p-Wert < 0.017 als signifikant zu definieren. In dem paarweisen Vergleich der einzelnen AED fiel auf, dass die Effektivität von *LEV* signifikant größer war als von *CBZ* ($p=0,012$) und *LTG* ($p=0,009$). Ein signifikanter Unterschied zwischen *LEV* und *GBP* ($p=0,300$) fand sich nicht.

In einem weiteren Vergleich zwischen den drei restlichen AED fiel im globalen Log Rank- (Mantel-Cox) Test kein signifikanter Unterschied mehr auf ($p= 0,446$), so dass keine paarweise Prüfung durchgeführt wurde.

Bereits ab dem ersten Jahr wies *LEV* bis zum Ende der maximalen Beobachtungsdauer die höchste Retentionsrate auf. *CBZ* wies bis zum dritten Monat die zweithöchste Retentionsrate auf, fiel dann zwischen den dritten und elften Monat auf Platz vier und ab dem elften bis zum 60. Monat rangierte *CBZ* auf Platz drei. Die Retentionsrate von *LTG* und *GBP* war bis zum elften Monat gleich auf. Dabei war in den ersten drei Monaten ihre Retentionsrate am geringsten, ab dem dritten Monat war die Retentionsrate im Vergleich zu *CBZ* höher. Vom elften Monat an fiel dann die Retentionsrate von *LTG* im Vergleich zu *GBP* und *CBZ* ab. *GBP* wies bis zum Ende der maximalen Beobachtungszeit fortan die zweitbeste Retention hinter *LEV* nach. Ab dem Zeitraum vom elften Monat wies *LTG* bis zum Ende der maximalen Beobachtungsdauer die geringste Retentionsrate nach. Bei zwei Patienten ließ sich über die dargestellte maximale Beobachtungszeit von 60 Monaten Daten akquirieren: Ein Patient verblieb 73 Monate und ein weiterer Patient sogar 132 Monate auf *CBZ* bis es aufgrund von Nebenwirkungen umgestellt wurde.

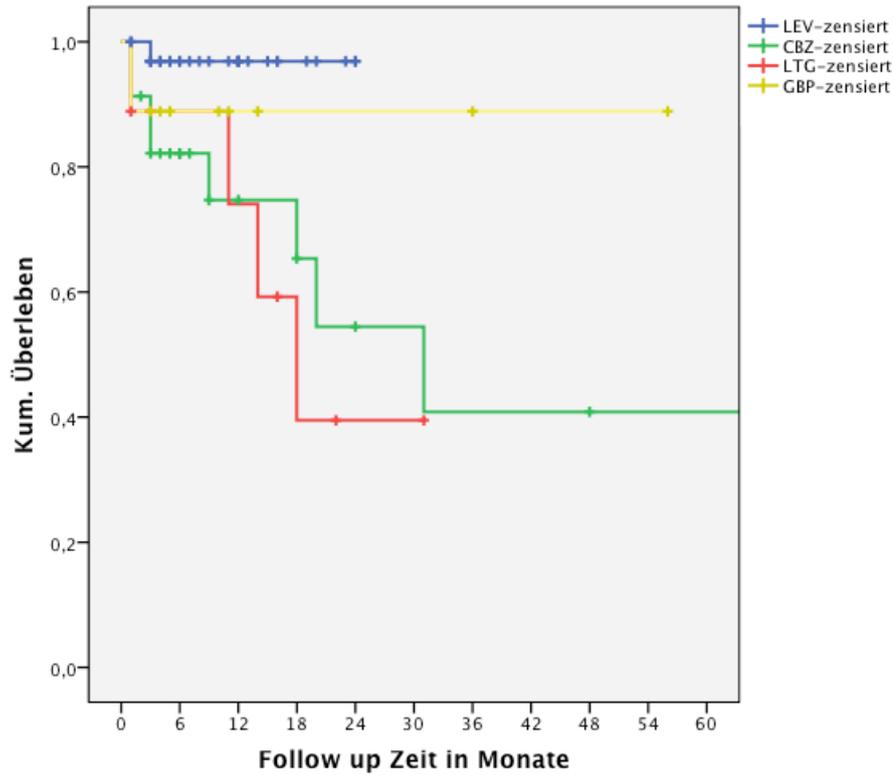


Abb. 15 Subgruppen-Analyse der Retentionsraten aller vier AED über die gesamte Beobachtungsdauer als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt

4.5.1.3. Gründe für Therapieumstellungen

Eine Zusammenfassung der Gründe für Therapieumstellungen bietet Abb. 16.

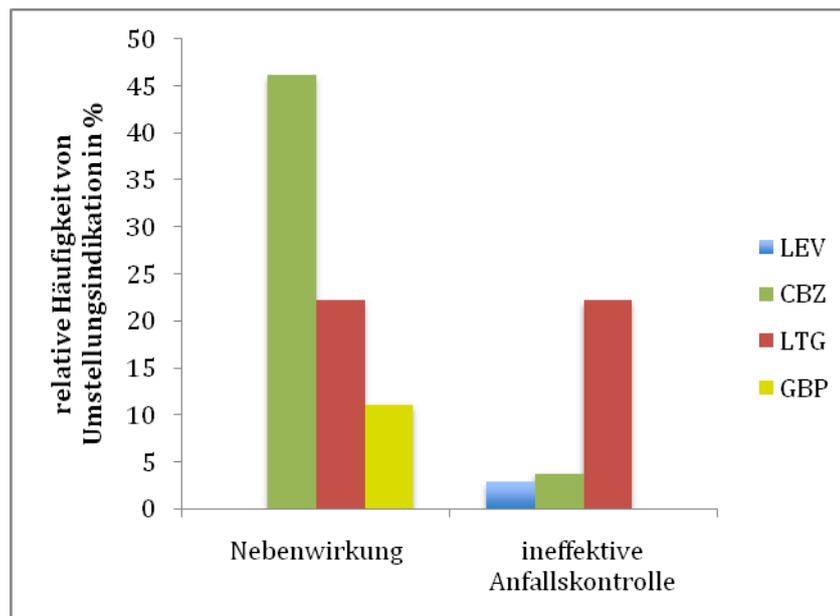


Abb. 16 Therapieumstellungen der einzelnen AED

Eine Umstellung von LEV wurde in einem Fall aufgrund fehlender Wirksamkeit durchgeführt (n=1; 2,9%), Umstellungsindikationen aufgrund fehlender Verträglichkeit kamen nicht vor. CBZ hingegen wurde in fast zur Hälfte aller Patienten mit dem Ziel einer besseren Verträglichkeit (42,3%; n=11) umgestellt, davon präventiv allein in 45,4% (n=5). Eine Umstellung aufgrund mangelnder Wirksamkeit kam nur in 7,7% (n=2) vor (kumulatives Absetzen bei 50%). LTG wies eine mittelmäßige Verträglichkeit sowie die im Vergleich zu den anderen AED schlechteste Wirksamkeit auf. Umstellungen wurden jeweils in 22,2% (n=4) wegen fehlender Effektivität und wegen Nebenwirkungen durchgeführt (kumulatives Absetzen bei 44,4% der mit LTG behandelten Patienten).

GBP wurde kein Mal wegen mangelnder Anfallskontrolle substituiert, eine Umstellung aufgrund fehlender Verträglichkeit erfolgte in 11,1% (n=1).

4.5.2 Kombinationstherapie

Medikamentöse Erweiterungen von Monotherapien zu Kombinationen wurden im zweiten Schritt der Pharmakotherapie notwendig, sobald keine ausreichend befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden konnte. Aufgrund einer Vielzahl von AED besteht eine Fülle von Kombinationsmöglichkeiten. Die häufigsten Kombinationen enthielten *LEV* (n=15), *LTG* (n=11) oder *LEV+LTG* (n=11) (vor Therapieumstellung *LEV* (n=8), *LTG* (n=2), *LEV+ LTG* (n=3)). Deswegen wurden diese zu fixen Paaren bestehend aus „*LEV+**“, „*LTG+ **“ oder „*LTG+ LEV*“ zusammengefasst und analysiert.

4.5.2.1 *LEV+-Kombinationen**

Für die Bestimmung der Retentionsraten für Kombinationen mit *LEV* konnten insgesamt 15 Fälle ausgewertet werden. Die mediane Beobachtungsdauer betrug dabei elf Monate (2 bis 46, MW 14,3 ± 11,6). Die Retentionsrate nach zwölf Monaten betrug 92,9%, nach 24 Monaten fiel sie bis zum Ende des Follow-up auf 59,7%.

4.5.2.2 *LTG+-Kombinationen**

Die mediane Beobachtungsdauer für die elf Patienten mit *LTG*-Kombinationen betrug 29 Monate (1 bis 29, MW 10,18 ± 8,6). Die Retentionsrate nach den ersten

zwölf Monaten betrug 50,5%, nach 24 Monaten betrug die Retentionsrate 15,2%. Bis zum Ende der maximalen Beobachtungsdauer hielt sie sich bei 15,2%.

4.5.2.3 LEV +LTG –Kombinationen

Die mediane Beobachtungsdauer für die Kombination *LEV+LTG* ($n=11$) betrug zehn Monate (3 bis 38, MW $14,8 \pm 11,1$). Die Retentionsrate für *LEV+LTG* betrug nach zwölf Monaten 88,9%, nach 24 und 36 Monaten 59,3%.

4.5.2.4 Retentionsanalyse der Kombinationstherapie

Bei der Bestimmung der Effektivität von Kombinationstherapien wurde bei den drei häufigsten Paaren im Long Rank- (Mantel-Cox-) Test ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$) gefunden. Nach der Adjustierung des Signifikanzniveau α ergibt sich als maximal zu akzeptierende Irrtumswahrscheinlich ein $p=0,025$. In dem darauf folgenden paarweisen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Effektivität von *LEV+** und *LTG+** ($p=0,01$). Neben *LEV+** war auch die Kombination *LEV+LTG* gegenüber *LTG+** überlegen ($p=0,015$). In dem direkten Vergleich von *LEV+** und *LEV+LTG* zeigte sich zwischen dem ersten und zweiten Jahr eine leichte Überlegenheit von *LEV + LTG*, ab dem zweiten Jahr bestand bis zum Ende der Beobachtungsdauer eine gleich hohe Effektivität ($p=0,835$).

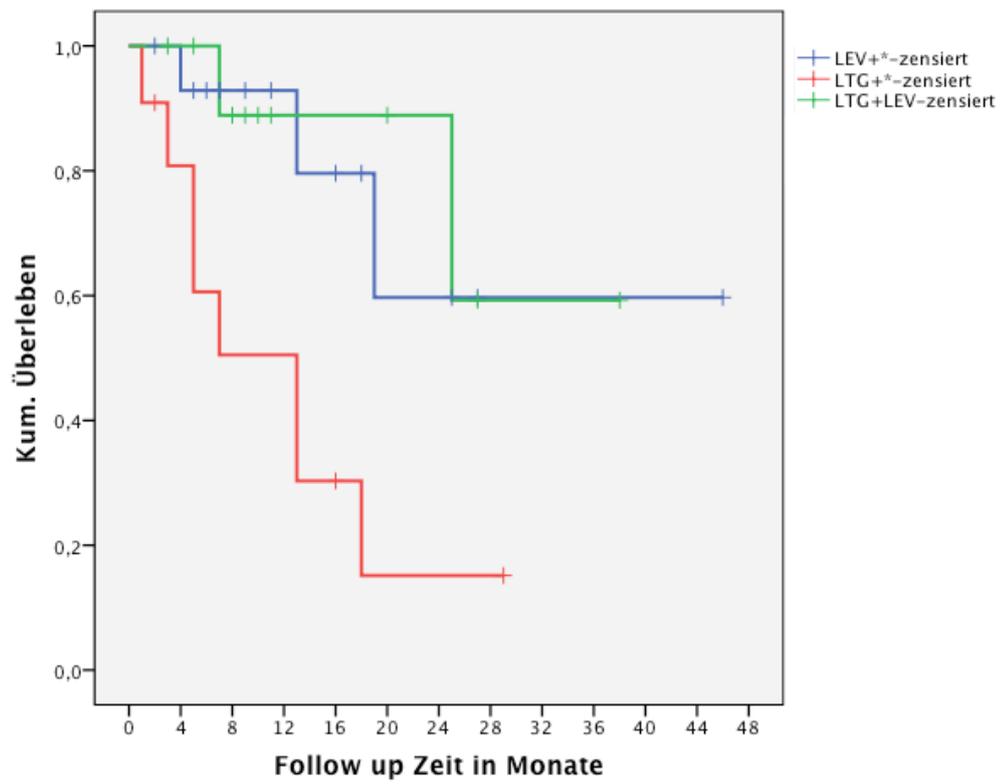


Abb. 17 Retentionsraten der Kombinationen LEV+*,LTG+* und LEV * + LTG* über die gesamte Follow-up Dauer als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt

5. Diskussion

Patienten mit primären Hirntumoren leiden in einer Vielzahl von Fällen (30-50%) unter symptomatischer Epilepsie. Dabei spielen die Tumor- histologie, -lokalisation sowie -stadium eine wesentliche Rolle [2]. DA führten mit über 70% der Fälle am häufigsten zu epileptischen Anfällen. Ihrem Tumorgrad entsprechend gehören sie zu den LGG, welche in der Literatur mit 60-85% Anfallshäufigkeit zitiert werden [57]. Als begründende Ursache wird das langsame Wachstumsverhalten mit Infiltration des Hirngewebes und Isolation lokaler Regionen, welche in einer erhöhten Erregbarkeit münden, angeführt [80]. Die kortikale Tumorlage mit Beteiligung des Frontal-, Parietal- sowie Temporallappen gelten als epilepsiebegünstigend [2], welche in unserem Patientenkollektiv sich so bestätigen ließ.

Die Inzidenz der Meningeome fällt in unserer Studie gering aus, da die primäre Therapie in Abhängigkeit der WHO-Klasse entweder eine neurochirurgische Behandlung, Strahlenbehandlung oder beides kombiniert bedarf [100] und eine Anbindung in der neuroonkologischen Ambulanz in der Regel entfällt.

Patienten mit primären Hirntumoren und symptomatischer Epilepsie stellen ein komplexes Patientenkollektiv dar, welche eine sorgfältige Therapieabwägung zwingend erfordern.

Sowohl in der Analyse der Monotherapien, als auch der Kombinationstherapien stellt sich in diesem Kollektiv von Patienten mit primären Hirntumoren *LEV* als das Medikament mit den höchsten Langzeitretentionsraten dar.

Dieses ist nach den zur Verfügung stehenden Daten sowohl einer hohen Verträglichkeit, als auch einer hohen Wirksamkeit zuzuschreiben. Diese Überlegenheit drückt sich nicht nur im Vergleich zu den anderen AED sondern auch in absoluten Zahlen aus: Von allen Patienten, die auf *LEV* in Monotherapie eingestellt waren, wurden nur 2,9% wegen fehlender Wirksamkeit umgestellt. Umstellungen aufgrund von Verträglichkeitsproblemen traten in unserem Kollektiv in keinem Fall auf. Auch wenn die fünf Patienten mit präventiven Umstellungen der Medikation aus der theoretischen zu vermeidender Überlegung pharmakokinetischer Wechselwirkungen weggelassen werden, waren in der Gruppenanalyse aller verbleibenden AED die AED-Wechsel wegen fehlender Wirksamkeit und wegen

Unverträglichkeit häufiger als bei *LEV*. Allerdings gibt es bei Betrachtung der einzelnen Substanzen mit hinreichender Fallzahl durchaus Ausnahmen. *GBP* wies eine ähnlich gute Wirksamkeit auf, eine Umstellung aufgrund ungewollter Arzneimittelnebenwirkung erfolgte in 11,1%. *CBZ* war ebenfalls wirksam, Umstellungen aufgrund von nicht tolerabler Anfallssituation erfolgten nur in 9,5%. In 28,6% wurde *CBZ* wegen mangelnder Tolerabilität abgesetzt. *LTG* zeigte die geringste Wirksamkeit und eine mittelhohe Quote an Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen (jeweils 22,2%).

Bei der Diskussion der Therapieversager muss die hier gewählte Klassifikation des Therapieversagens berücksichtigt werden. Im Gegensatz zu SANAD-Studie von Marson et al., bei der ein einziger Anfall reichte, um den Endpunkt ineffektive Anfallskontrolle („inadequate seizure control“) zu erreichen, haben wir uns für den Terminus tolerable oder intolerable Anfallssituation entschieden. Grund hierfür ist, dass Patienten mit primären Hirntumor sehr wahrscheinlich schwerer zu therapieren sind, als die Patienten, die in die SANAD-Studie eingeschlossen wurden (Patienten mit neu manifestierten Epilepsien) [82]. Vor diesem Hintergrund wäre es nicht angemessen, bereits nach einem Anfall ein Therapieversagen eines AED zu sehen und eine Indikation für eine Umstellung zu sehen.

Diese liberalere Definition des Therapieversagens kann Unterschiede zwischen den Ergebnissen dieser Studie und SANAD aber nur in Teilen erklären [50]. Der größte Unterschied liegt in der hier dokumentierten schlechteren Wirksamkeit von Lamotrigin. Selbst wenn die prophylaktischen Therapiewechsel herausgerechnet werden, bleibt eine schlechtere Wirksamkeit im Kollektiv der Patienten mit primären Hirntumoren als bei den Patienten in der SANAD-Studie. *LTG* wies in der SANAD-Studie die höchste Retentionsrate gegenüber *CBZ*, *TPM* und *GBP* vom ersten bis zum sechsten Jahr auf. Dabei zeigte sich die eigentliche Überlegenheit von *LTG* in der besseren Verträglichkeit als in der Wirksamkeit [50]. Dieser Aspekt gleicht sich auch in unsere Studie (NW: *LTG*-22,2%; *CBZ*-28,6%), wobei eine Erklärung für die deutlich geringere Wirksamkeit nicht abzuleiten ist.

Der größte Nachteil der SANAD-Studie für die Bewertung der Effizienz aktuell verwendeter AED liegt allerdings darin, dass *LEV* nicht zu den dort verglichenen AED gehörte.

Die Ergebnisse der jetzigen Arbeit legen nahe, dass nicht nur theoretische Überlegungen für einen Einsatz von *LEV* in der Therapie symptomatischer Epilepsien bei Patienten mit primären Hirntumor sprechen, sondern auch das gute Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Seit der Zulassung von *LEV* im Jahr 1999 als Add-on Medikament bis heute als zugelassenes AED zur Therapie von partiell- und komplex-fokalen Anfällen sind viele Studien über *LEV* publiziert worden. So berichten Rosati et al. in ihrer prospektiven Studie zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von *LEV* bei Gliomen über eine sehr niedrige Therapieumstellungsrate. 82 Patienten mit symptomatischer Epilepsie erhielten *LEV*, davon waren zum Ende der Beobachtungszeit (MW 13,1 Monate) 91% der Patienten anfallsfrei. Bei lediglich zwei Patienten (2,4%) wurde die Therapie mit *LEV* umgestellt, in einem Fall waren nicht tolerierbarer Diarrhöen sowie im anderen Fall visuelle Halluzination mit psychotischen Gedanken die Ursache [79]. Maschio et al. untersuchten in ihrer Studie die Effektivität, Sicherheit und Quality of life mit einer *LEV*-Monotherapie bei Hirntumorpatienten. Nach zwölf Monaten Follow-up zeigten 14 von 15 Patienten eine Anfallsfreiheit und ein Patient eine Anfallsreduktion um > 50%. Die Responderrate wurde mit 100% angegeben. Als milde Nebenwirkung wurden Somnolenz (n=2) und Unruhe (n=2) beschrieben. Bei einem Patienten war die Unruhe soweit ausgeprägt, dass die Therapie mit *LEV* abgesetzt wurde [54].

Dinapoli et al. zeigten in ihrer Pilotstudie eine Anfallsfreiheit von 88,9% bei primären Hirntumoren nach sechs Monaten und eine Anfallsreduktion um > 50 % bei den restlichen 11,1%. Am Ende des Follow-up gaben vier Patienten milde Nebenwirkungen (Somnolenz (2), Unruhe (2)) an [20].

Die einzige Umstellungsindikation mit *LEV* in dieser Studie war eine nicht-tolerable Anfallssituation (2,9%).

Als häufig genannte Nebenwirkungen von *LEV* bei Hirntumorpatienten gelten Veränderungen der Psyche, unter anderem aggressives Verhalten, Agitation [44], Somnolenz, Schwindel und Kopfschmerzen [2, 32, 91]. Keiner der in der Literatur geschilderten schweren Nebenwirkungen wurden in dieser Studie beobachtet.

Mildere Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen sind nicht auszuschließen, wurden jedoch nicht explizit dokumentiert.

Als mögliche Ursache für die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von *LEV* wird in multiplen Studien die Pharmakokinetik dieses AEDs diskutiert. Es gilt in seinem Wirkmechanismus als Novum, wobei der genaue Wirkmechanismus bislang nicht eindeutig geklärt ist. Nach oraler Einnahme von *LEV* kommt es zu einer raschen Absorption unabhängig von der Nahrung oder Antazida [74]. *LEV* zeigt lediglich eine geringe Proteinbindung (< 10 %) [73]. Es wird zu 66% unverändert primär renal eliminiert, die restlichen 24% werden durch nicht-hepatische Hydrolyse der Acetamid-Gruppe inaktiviert und anschließend renal ausgeschieden [66]. Die renale Clearance ist proportional zur Kreatinin-Clearance, daher ist eine schwere Niereninsuffizienz zu berücksichtigen [88].

LEV wird nicht hepatisch metabolisiert und pflegt keine Interaktionen mit dem CYP-450 Enzymen, daher existieren kaum Medikamenteninteraktionen [61]. Viele Studien befürworten die Verwendung von *LEV* bei Hirntumorpatienten auf Grundlage dieser Eigenschaft und ihrer potenten antikonvulsiven Wirksamkeit [45, 60, 82, 108].

Unterstützt wird dies zusätzlich durch Rosati et al. und Maschio et al. Sie beobachteten in ihren Studien keine Laborveränderungen bei konkomitant chemotherapierten Patienten [54, 79].

Eine aktuell in der Forschung untersuchte Wirkung von *LEV* ist die antiinflammatorische Wirkung auf Astrozyten. Stienen et al. vermuten nach ihrer experimentellen Studie, dass *LEV* die antiinflammatorisch wirkende „transforming growth factor b1“ (TGFb1) Sekretion verstärkt und TGFb1 durch autokrine/parakrine Wirkung das Ruhepotential der Astrozyten auf ein physiologisches Niveau verlagert, welches zu einer reduzierten Erregbarkeit führe [92].

Eine weitere Besonderheit von *LEV* ist möglicherweise die potentiell potente Sensibilisierung von Temozolomid (TMZ) bei malignen Gliomen nach Inhibierung der O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)-Promotors. MGMT ist ein DNA-Reparatur-Enzym welches eine Resistenz gegen alkylierenden Medikamente wie z.B. TMZ oder Nitrosoharnstoffe ausübt [77]. Es findet sich in ca. 40% primärer GBM, über 70% bei sekundären GBM, in 50% bei diffusen und anaplastischen Astrozytomen sowie bei 2/3 der oligodendroglialen und gemischten

Tumoren [102]. Patienten mit GBM und methyliertem MGMT-Promoter-Status zeigten nach Radio- und TMZ-Therapie ein signifikant längeres Überleben als Patienten ohne Methylierung [31]. Bobustuc et al. vermuten in ihrer Studie, dass *LEV* ein potenter Inhibitor des MGMT-Promotors sei. *LEV* führe über Rekrutierung eines mSin3A/histone deacetylase 1 (HDAC1) co-repressor Komplex zur Bindung von p53 an den MGMT-Promoter. Das Protein p53 führe zur „Downregulation“ der MGMT Expression und steigere so die zytotoxische Wirkung der Chemotherapeutika [7].

Zudem wird *LEV* eine antiemetische Komponente zugesprochen. Lee et al. zeigten in ihrer retrospektiven Untersuchung von 161 Glioblastom-Patienten mit Radiotherapie/adjuvanter Chemotherapie ein signifikant geringeres Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Der Wirkmechanismus sei jedoch nicht geklärt [43].

Bestätigen sich die Ergebnisse von Bobustuc et al. bezüglich der tumorstatischen Eigenschaft von *LEV*, so wäre neben der antikonvulsiven Wirkung eine supportive Wirkung bei der Behandlung von Glioblastomen/Gliomen mit TMZ eine gute Ergänzung. Auch die von Lee et al. beschriebene antiemetische Wirkung ist bei der Therapie von konkomitanter Radiochemotherapie eine favorisierbare Eigenschaft. Vorsicht gilt weiterhin bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, da *LEV* einer renalen Elimination unterliegt.

Kritisch betrachtet werden müssen Erkenntnisse aus neueren Studien, die neue Wechselwirkungen auf die Serumkonzentration von *LEV* bei konkomitanter Einnahme von *CBZ*, *CLB*, *OXC* und *VPA* beschreiben. *CBZ*, *CLB* und *OXC* reduzierten die *LEV*-Serumkonzentration, *VPA* erhöhte die *LEV*-Serumkonzentration in einer Studie von Bauer [3]. Die klinische Relevanz und auch die Korrelation der Serumkonzentration zur Wirksamkeit von *LEV* muss jedoch erst noch in zukünftigen Studien geklärt werden.

Die Analyse der Retentionsraten weist im gegebenen Kollektiv zum Ende der Beobachtungsdauer neben *LEV* auch *GBP* als ein gut wirksames und verträgliches AED nach.

Die Wirksamkeit von *GBP* bei hirntumorassoziierter Epilepsie ist gering erforscht worden, doch unterstützen die wenigen Studien den Einsatz von *GBP* bei diesem Patientenkollektiv [39, 68].

Gabapentin [1-(Aminomethyl)-cyclohexylelessigsäure] ist seit 1995 als Monotherapie bei partiellen Anfällen zugelassen. Khan et al. führten eine Studie bei Kindern mit Tumorerkrankung und symptomatischer Epilepsie durch. Dabei formierten sie drei Gruppen: a) Leukämie, b) Hirntumor und c) andere Tumoren. Nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten bestand bei 74% der monotherapierten Kinder mit *GBP* eine ausreichende Anfallskontrolle (Leukämie 91%, Hirntumor 57% und andere 75 %). Nach dem Add-on von *GBP* als Kombinationstherapie bei weiteren 50 Kindern bestand eine Anfallskontrolle bei 49% der Kinder (Leukämie 43%, Hirntumor 53% und andere 50%). Von den insgesamt 109 Einsätzen waren bei acht Patienten milde Nebenwirkungen beschrieben worden, bei zwei Kindern wurde die Medikation abgesetzt [39].

Perry et al. führten 1996 eine Studie mit 14 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie bei primären (n=10) und sekundären Hirntumoren (n=4) durch. Nach dem Add-on von *GBP* waren eine Responderrate von 100% und eine komplette Anfallsreduktion von ca. 57% zu beobachten. Als relevante Nebenwirkung beobachteten sie einmalig eine ausgeprägte Schläfrigkeit [68]. Weitere in der Literatur häufig erwähnten Nebenwirkungen sind Ataxie, Schwindel, Fatigue, Nystagmus, periphere Ödeme, Somnolenz und Gewichtszunahme [91]. In der vorliegenden Studie wurde als umstellungsbegründende Nebenwirkung in einem Fall Dyspnoe (7,7%) beobachtet. Dyspnoe gilt neben Schwindel, Fatigue und Ataxie zu den häufigeren Nebenwirkungen [16].

Für den Einsatz von *GBP* spricht die Pharmakologie des AEDs. *GBP* wirkt durch Bindung an die $\alpha_2\delta$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Ca^{2+} Kanals und behindert durch den verringerten Calciumeinstrom die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmittern [25]. Nach oraler Einnahme wird es vollständig enteral absorbiert. Es besteht keine Interaktion mit hepatischen CYP-Isoenzymen sowie keine Proteinbindung und wird > 95% unverändert im menschlichen Organismus renal eliminiert [34]. Die schwere Niereninsuffizienz stellt auch bei *GBP* eine Kontraindikation dar.

CBZ wies die dritthöchste Retentionsrate in der Studie nach. Es wurde 1953 in Basel entdeckt und 1962 initial zur Therapie der Trigeminusneuralgie eingesetzt. Zur Behandlung der Epilepsie fand es Einsatz in England ab 1965 [106]. Derzeit ist *CBZ*

das am häufigsten verwendete AED und Standardmedikament zur Behandlung fokaler Epilepsie [51].

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieses AED wurde in vielen Studien untersucht. Betrachtet man die Verträglichkeit von *CBZ* bei Patienten mit primären Hirntumoren, so finden sich nur wenige Studien mit zum Teil kontroversen Ergebnissen [53].

Oberndorfer et al. untersuchten EI-AED (*CBZ* 81%) und Non-EI-AED (*VPA* 85%) bei 168 Patienten mit GBM unter Standardchemotherapie (CCNU) bezüglich der Überlebensdauer und Hämatotoxizität. Dabei zeigten sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebensdauer zwischen der EI-AED (10,8 Monate) und Non-EI-AED (13,9 Monate) Gruppe, sowie eine erhöhte Hämatotoxizität bei der Non-EI-AED Gruppe. Ein abschließendes Urteil über die Kausalität ließen sie jedoch offen. Sie subsumierten nur ein bestehendes Interaktionspotential unter CCNU und EI-AED sowie Non-EI-AED und empfahlen bevorzugt die Verwendung neuerer AED wie *LEV*, *GBP* oder *TPM* bei Patienten mit konkomitanter Chemotherapie [64].

Relling et al. wiesen in ihrer Studie, wie bereits oben erwähnt, eine kürzere „event-free Survival-Dauer“ unter der Chemotherapie und konkomitanter Therapie mit *CBZ* und *PHT* bei Kindern mit B-Zell Leukämie nach [76]. Villika et al. zeigten bei 15 Patienten mit primären Hirntumoren und antikonvulsiver Therapie mit *CBZ* und *PHT* eine deutlich erhöhte systemische Clearance von Vincristin um 63% und die Verkürzung der Halbwertszeit um 35% [98].

Diese Ergebnisse widersprechen den Studienergebnissen von Jaeckle et al. Sie werteten zusammenfassend drei Studien zur Behandlung von GBM und konkomitanter Chemotherapie aus der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) aus. Bei 620 Patienten mit GBM und konkomitanter Chemotherapie zeigten ihre Ergebnisse ein signifikant längeres Gesamtüberleben sowie eine längere progressionsfreie Überlebenszeit unter einer Therapie mit EI-AED im Vergleich zu Non-EI-AED [36]. Untersuchte Chemotherapeutika waren Carmustin, BCNU Cisplatin, Etoposid sowie Gefitinib. Insgesamt 72% der Patienten waren mit EI-AED behandelt worden, lediglich 2% mit Non-EI-AED und 26% ohne AED-Behandlung. Eine explizite Benennung der verwendeten AED blieb aus. In ihrer Diskussion räumen Sie ein, dass eine Begründung der Ergebnisse aus dieser Studie nicht

abzuleiten sei, wiesen doch auf einen möglichen protektiven Effekt von EI-AED hin, der bislang nicht beschrieben sei [36].

Diese kontrovers in der Literatur angegebenen Studienergebnisse bezüglich der Überlebensdauer der Patienten konnten in dieser Studie weder bestätigt noch widerlegt werden. Dieser Aspekt wurde nicht gesondert untersucht.

Die Hauptnebenwirkungen von *CBZ* sind Schläfrigkeit, Schwindel, Diplopie, Leukopenie, Exanthem, Hyponatriämie, Hepatotoxizität und Arrhythmie [103]. Zudem sollte ein Einsatz bei Patienten mit Knochenmarksuppression, Unverträglichkeit gegen Tricyklika oder MAO-Inhibitor vermieden werden [91]. In dieser Studie wurde bei zwei Patienten (2/26) mit adäquater Dosis eine nicht tolerable Anfallssituation dokumentiert. Zwei Patienten (2/26) mit bestehender mnestischer Störung wurden von *CBZ* umgestellt, da *CBZ* zu einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten führen kann [40]. Eine klinisch relevante Leukopenie (1/26) führte in einem Fall zum Wechsel auf LTG .

Der genaue Wirkmechanismus von *CBZ* ist nicht gänzlich geklärt. In zahlreichen Studien werden Interaktionen von *CBZ* an verschiedenen Kanälen und Rezeptoren beschrieben. Dazu gehören Wirkungen an spannungsabhängigen Na^+ -, Ca^{2+} -, K^+ -Kanälen, Adenosin-Rezeptoren, im serotonergen-, glutaminergen- und dopaminergen System sowie Interaktionen an peripheren-Benzodiazepin-Rezeptoren und cAMP- Signalwege [2].

CBZ als Iminodibenzyl-Derivat mit struktureller Ähnlichkeit zu trizyklischen Antidepressiva wird nach oraler Resorption zu 99% in der Leber zu *CBZ*-10,11-epoxid metabolisiert und nur zu 1% unverändert renal ausgeschieden [2]. Die aktive Epoxid-Form besitzt ausgeprägte antikonvulsive Eigenschaft, bedingt jedoch auch zum großen Anteil die klinische Toxizität des Medikaments [93]. Die Halbwertszeit beträgt ca. 35 Stunden und ein „Steady-state“ wird in der Regel nach sieben Tagen Eindosierung erreicht [19]. *CBZ* unterliegt einer autostimulativen Metabolisierung, vier Wochen nach Therapiebeginn muss die Dosierung angepasst werden [19].

Eine klinisch relevante Eigenschaft von *CBZ* ist das hohe Interaktionspotential bei konkomitantem Einsatz von weiteren Medikamenten [60, 82, 83, 107] .

CBZ als potentes EI-AED reduziert das Serumlevel von anderen AEDs (*LTG*, *OXC*, *VPA*, *TPM*), Antidepressiva und Antipsychotika (Haloperidol, Clozapin, Olanzapin, Imipramin), orale Kontrazeptiva, antimikrobielle Pharmaka (Doxycyclin, Indinavir,

Itrocanoazol, Metronidazol), Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus), CTD (Cyclophosphamid, Irinotecan, Tamoxifen) und Varia (Cumarine, Cortisol, Calciumantagonisten, Statine, Opiate) (Tabelle A4, A5) [37, 83]. Dabei interagiert *CBZ* vor allem mit CYP 3A4, 1A2, 2B6, 2C9/8 und 2C19 [30]. Umgekehrt wird auch die Serumkonzentration von *CBZ* durch konkomitant eingesetzten Medikamenten reduziert, wie zum Beispiel durch Adriamycin und Cisplatin [58].

In dieser Studie wurden bei fünf Patienten (5/26) mit *CBZ* und konkomitant behandelter Radio-Chemotherapie ein präventiver Wechsel auf 2nd – Generation AED (LEV 3x, GBP 1x, OXC 1x) durchgeführt.

Letzendlich ist die antikonvulsive Wirksamkeit von *CBZ* unbestritten, doch sind in Anbetracht ähnlich guter Wirksamkeit, Verträglichkeit und Beeinflussung von Komorbiditäten im Sinne des Patienten laut der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) andere AED- Empfehlungen zu bevorzugen [21].

Lamotrigin [3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin] ist seit 1993 für die Monotherapie von partieller- sowie idiopathisch generalisierter Epilepsie zugelassen. In dieser Studie wies *LTG* zwischen dem dritten und elften Monat die zweithöchste Retentionsrate, fiel dann jedoch mit zunehmender Therapiedauer immer weiter ab und zeigte die schlechteste Retention bis zum Ende der Studiendauer. In der Literatur finden sich keine klinischen Studien, die Aussagen zur Behandlung von Lamotrigin bei primären Hirntumoren bieten. Trotz deutlicher Limitation unserer Studie, aufgrund einer kleinen Fallzahl von Patienten mit *LTG*, scheint ein Unterschied bei dem Outcome zwischen Patienten mit symptomatischer Epilepsie und nicht hirntumorassoziierter Epilepsie zu bestehen. In einer großen randomisierten Vergleichsstudie zur Ersttherapie partieller Epilepsie nicht selektierter Ätiologie zeigte Marson et al. (SANAD), dass Lamotrigin im Vergleich zu *CBZ* bei gleicher Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit mit der höchsten Retention bot und sprachen sich für den Einsatz von *LTG* als kostengünstige Alternative als Standardmedikament aus [50]. Weitere Studien mit einem Fokus auf *LTG* und Retention sind in Zukunft gefordert um konkrete Aussagen bezüglich eines wirklichen Unterschied zwischen tumorassoziierter Epilepsie und nicht-tumorassoziierter Epilepsie zu verifizieren, wobei Empfehlungen zum Einsatz von *LTG* jedoch schon zum aktuellen Zeitpunkt bestehen. Die italienische

„Neuroonkologische Assoziation“ empfahl 2008 in ihren „Recommendations for the treatment of brain tumor related epilepsy“ unter anderem den Einsatz von *LTG* bei dieser Patientenpopulation [52]. Amy und Pruitt äußern sich in ihrer Arbeit über die medizinische Versorgung von Hirntumorpatienten ähnlich. Sie befürworten den Einsatz von *LTG* bei langsamer Titration [72]. Auch Van Breemen et al. zählen in ihrem Review-Artikel den Einsatz von *LTG*, sowie *VPA* und *TPM* als „First-line“ Medikament auf, jedoch präferieren die Autoren selbst den Einsatz von *VPA* als Erstmedikament, bei Insuffizienz respektive noch den Add-on von *LEV* [95].

LTG ist in zwei Wirkformen auf dem Markt zugelassen, als immediate-release (*LTG-IR*) und extended-release (*LTG-XR*).

LTG wird rasch und nahezu vollständig nach oraler Aufnahme resorbiert. Die Halbwertszeit nach einmaliger Einnahme beträgt ca. 30h, nach mehrfacher Einnahme reduziert sich diese durch Autoinduktion auf ungefähr 24h [10]. *LTG* weist eine nahezu komplette Bioverfügbarkeit (98%) auf, die Proteinbindung ist mit ca. 55% mäßig ausgeprägt, es wird durch Interaktionen selbst beeinflusst, wirkt aber nicht auf andere Medikamente [105]. Metabolisiert wird es durch N-Glucuronidierung in der Leber mit Hilfe des „UDP-Glucuronosyl-Transferase“ (UGT)-Enzyms mit anschließend renaler Elimination [81]. Enzyminduktionen sowie Inhibierung sind bei UGT1A beschrieben. Namenhafte Enzyminduktoren sind *CBZ*, *PMD*, *PB*, *PHT* und *OXC*, bei ihrem konkomitanten Einsatz wird die Halbwertszeit von *LTG* auf ca. 50% reduziert. *VPA* als Enzyminhibitor verlängert die Halbwertszeit auf bis zu 60h [105]. Eine genaue Aufschlüsselung der Wirkungsweise ist noch nicht abschließend gelöst. Vereinfacht wirkt *LTG* durch Na⁺-Kanal Blockierung [12]. Zudem wurde von Zheng et al. unter anderem die Hemmung von $\alpha 4\beta 2$ nAChR-Rezeptoren in Neuronen nachgewiesen [109].

In der Literatur angegebene häufige Nebenwirkungen von *LTG* sind Kopfschmerzen, Diplopie, Nausea, Ataxie, Schwindel, Eosinophilie [53] sowie Agranulozytose und Exantheme, vor allem in Kombination mit Radiotherapie [82]. In dieser Studie wurde ein ausgeprägtes Exanthem (1/9) beobachtet was zum Therapieabbruch führte sowie eine Dysarthrie (1/9) und in zwei weiteren Fällen eine nicht-tolerable Anfallsituation (2/9).

Aufgrund zu niedriger Fallzahlen ist auf Basis des hier untersuchten Kollektivs keine belastbare Aussage zu den anderen AED zu treffen. Das heißt nicht, dass sie

grundsätzlich vermieden werden sollen. Da auch Patienten mit primären Hirntumor pharmakoresistent werden können, kommt ihr Einsatz im Behandlungsverlauf auf jeden Fall in Betracht.

Der Einsatz von *VPA* als alternatives AED kann eine besondere Berücksichtigung finden. *VPA* als enzym-inhibierendes-AED war in dieser Studie mit insgesamt sechs Einsätzen von 101 monotherapierten Patienten unterrepräsentiert. Berücksichtigt werden muss aber die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Studie die möglichen antitumorösen Effekte des AED nicht bekannt waren. Vielmehr war die erhöhte Inzidenz einer Hämatotoxizität mit *VPA* und konkomitanter Chemotherapie mit Nitrosoharnstoffe, Etoposid und Cisplatin im Vordergrund der wissenschaftlichen Meinung [9].

In der letzten Zeit sind zunehmend antitumoröse Effekte von *VPA* über verschiedene zelluläre „Pathways“ in der Literatur beschrieben worden.

VPA ist ein Histon deacetylase Inhibitor (HDACi), welches durch Hemmung der Klasse I und II Histon- Deacetylasen zur Hyperacetylierung von Histon H3 und H4 führt [29]. Durch die Hyperacetylierung ändert sich die Struktur des Chromatins mit Aktivierung von stillen und Inaktivierung von aktiven Genen. Durch die Regulation auf der Genexpression-Ebene kommt es unter anderem zur Inkorporation von ribosomalen Proteinen, oxidative Phosphorylierungen, mitogen-activated protein kinase (MAPK)-Interaktionen, Zellzyklusregulation, Antigen-Processing und presentation, Proteasom- und Apoptose sowie TGF-beta Interaktionen [39].

Es werden verschiedene Effekte von *VPA* in Zusammenhang mit antitumoröser Wirkung postuliert. Einige dieser Effekte werden selektiv zusammengefasst dargestellt.

VPA führte in vitro zur Inhibierung von Zellproliferation und Zellmigration in C6-Gliom Zellen [6] sowie 86HG39, A172, 85HG66 Gliom-Zellreihen [41].

Durch die Histonacetylierung durch *VPA* sei zudem eine erhöhte Radiosensitivität der Tumorzellen in vitro begünstigt [11, 13].

Weiterhin werden durch synergistische Effekte von *VPA* die Zytotoxizität von Nitrosoharnstoffe und Etoposid gesteigert [15] und mit IFN- α und IFN- γ ein Wachstum von Neuroblastom- und Medulloblastom- Zellen unterdrückt [14].

Weller et al. untersuchten an dem EORTC/NCIC CE.3-Patientenkollektiv mit neu diagnostizierten GBM und Radiochemotherapie mit und ohne TMZ den Einfluss von

AED und CTD hinsichtlich des Überlebens. Insgesamt standen zum Studienbeginn von den 573 Patienten 48,3% unter einer antikonvulsiven Medikation mit einem EI-AED, 23,4% unter einer antikonvulsiver Medikation mit Non-EI-AED und 30,5% ohne jegliche antikonvulsive Medikation. Hierbei zeigte sich nach Subgruppenanalyse, dass lediglich VPA und TMZ/Radiotherapie einen Benefit hinsichtlich des Überlebens gegenüber Patienten mit EI-AED sowie ohne AED zeigte. Dabei wurde kein Zusammenhang mit dem MGMT-Promoter-Status festgestellt. Als mögliche Ursache wurde die erniedrigte renale Clearance von TMZ durch VPA sowie die Inhibierung von HDAC diskutiert [101].

In Kombination mit Rapamycin, Ly294002 und TMZ [17] löste VPA in vitro durch oxidativen Stress den autophagischen Zellzerfall von Gliomzellen aus [24].

Einen anschaulichen Effekt von VPA bietet die Kombinationstherapie mit IFN- γ bei Medulloblastom-Zellen. Die Caspase-8 stellt den wichtigsten Schlüssel des extrinsischen Apoptoseweges dar. VPA führte zur erhöhten Aktivität des Caspase-Promoters. Konsekutiv kam es durch die gesteigerte Proteinbildung mit erhöhten Caspase-8-Anteil zum vermehrtem Zelltod [35].

Die Ergebnisse von VPA in vitro Einsätze müssen in der Zukunft in vivo überprüft und bestätigt werden. Dann könnte der Einsatz von VPA wieder bei der Therapie von symptomatischer Epilepsie eine gesteigerte Rolle spielen.

Bislang fehlen klinische Studien, welche AED in ihrer Retentionsrate „head to head“ bei Hirntumorpatienten vergleichen [80, 82]. Wir konzentrierten uns auf die Retentionsrate, da die Retentionsrate als klinisches Tool mit hoher Aussagekraft zunehmend in den Vordergrund gerückt ist. So sprechen sich Ben-Menachem et al. in ihrem Review Artikel nach Abwägen der klinisch häufig verwendeten Studienendpunkte - prozentuale Anfallsreduktion, Responderrate (> 50% Anfallsreduktion), Anfallsfreiheit, Zeit-abhängige Endpunkte, Nebenwirkungen, Quality of Life, Compliance und Retention- für die Nutzung von Retentionsraten aus, da diese Wirksamkeit, Quality of Life, Verträglichkeit und Sicherheit mitsamt abbildet [5]. Trotz des observationalen Studiendesigns und der damit verbundenen Studienlimitationen (geringe AED-Fallzahlen, retrospektive Datenakquisition) scheinen unsere Ergebnisse Hinweise (unter Berücksichtigung zu geringer Fallzahlen insbesondere für VPA) für eine Überlegenheit von LEV und GBP anzudeuten. In einer vergleichbaren Studie von Patienten mit 176 Gliomen und antikonvulsiver Therapie

mit *LEV* diskutieren Rosati et al. den Einsatz von *LEV* sogar als „First-Line“ Medikament aufgrund guter Wirksamkeit und Verträglichkeit [79].

Neben der Retentionsrate sollten bei diesem besonderen Patientenkollektiv vor einer antikonvulsiven Langzeittherapie jedoch noch weitere Faktoren wie Patientenalter-, weitere Ko-Morbidität und ein Einfluss auf Tumorwachstum und Kognition berücksichtigt werden.

Bezüglich Ko-Morbidität im Sinne eines Hirntumors und gleichzeitiger Chemotherapie wurde bereits oben der Einsatz von *LEV* und *GBP* als AED der Wahl mit fehlenden CYP Interaktionen angeführt.

Ruiz-Gimenez et al. untersuchten in ihrer Review Arbeit die antikonvulsive Therapie von Epilepsiepatienten und zusätzlichen Ko-Morbidität anhand „MEDLINE“, „Cochrane“ Datenbank, relevanten Publikationen und Leitlinienempfehlungen. Dabei wurde die Wirkung der meist verwendeten AED unterteilt nach internistischen- (kardiovaskulär, pulmonal, hepatisch, nephrologisch), neurologischen- (u.a. Schlaganfall, Hirntumor) und psychiatrischen Erkrankungen sowie u.a. metabolische Störungen (v.a. Knochenstoffwechsel und Übergewicht) analysiert. Zusammenfassend wurde eine Empfehlung zum Einsatz von *LEV* und *GBP* als Add-on bei kardiopulmonalen Erkrankungen, Leberinsuffizienz, Osteoporose, Porphyrie, HIV, Hypothyreose, nach Leber- und Knochenmarktransplantation, bei geistlicher Behinderung, kognitive Störungen sowie nach Schlaganfällen ausgesprochen. Bei einer Niereninsuffizienz und Nierentransplantation ist explizit ein Einsatz von *LEV* als kontraindiziert angegeben. *CBZ* wird in keinem der genannten Erkrankungen als begünstigendes AED empfohlen, bei Porphyrie, Knochenmarktransplantation, Hypothyreose, Osteoporose, HIV und mentaler Behinderung wird explizit von einem Einsatz abgeraten. *LTG* findet bei vielen Erkrankungen eine Empfehlung, explizit vermieden soll der Einsatz bei Leberinsuffizienz und Porphyrie [84].

Eine Übersichtstabelle aus der Originalarbeit ist in Anhang Tabelle A3 angefügt.

Aufgrund altersbedingter Änderungen im Stoffwechsel und gut anzugleichender Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion [33] ist ein Einsatz von *LEV* als Add-on bei älteren Patienten (> 60 Jahre) zu favorisieren [104].

Einschränkend müssen neben der geringen AED-Fallzahl und retrospektiven Studiendesign die Langzeiteffekte von LEV in der Monotherapie noch abgewartet werden, da in unserer Studie eine maximaler Follow-up von nur zwei Jahren (Zulassung als Monotherapeutikum erst ab 2007/8) bestand.

Letztendlich kann resümiert werden, dass Patienten mit symptomatischer Epilepsie immer eine individualisierte Therapie bedürfen, die Grundlage zur Therapieentscheidung aber auf dem Boden der hier untersuchten und diskutierten Aspekte getroffen werden kann.

Kombinationstherapien werden häufig notwendig bei fehlender Anfallskontrolle und nach Ausschöpfen der Höchstdosis. In dieser Studie bestanden zum Beginn zwölf verschiedenen Kombinationen. In fast 1/3 aller Fälle fand ein Wechsel statt. Als potente AED-Kombination wurde in einer retrospektiven Studie mit 99 Patienten mit primären und metastasiertem Hirntumor *VPA+LEV* im direkten Vergleich zu *VPA+CBZ* und *VPA+LTG* beschrieben [94]. In unserer Studie wiesen die *LEV**-Kombinationen die höchste Retentionrate, wobei die Kombination aus *LEV+LTG* sogar sich als beste Kombination erwies. Die Dauer des Follow-Up betrug im Vergleich zur Monotherapie fast doppelt so lang. Der Einsatz von *LEV* als Add-on Medikament war bereits in den frühen Jahren nach der Zulassung betont worden [18, 51, 60, 99], aktuell häufen sich zunehmend die Empfehlungen zum Einsatz von *LEV* in Kombinationstherapien als Universal-AED [19].

Der signifikanter Unterschied in der Retentionsrate zwischen *LEV** und *LTG**-Kombinationen ist nicht anhand der Studie zu erklären, als mögliche Ursache ist die besondere Pharmakokinetik von *LEV* auch in der Kombinationstherapie zu diskutieren. Vor dem Hintergrund potentieller Interaktionen bei konkomitant behandelten Patienten ist bei Kombinationstherapien neben den Interaktionen zwischen AED und CTD auch die Wechselwirkung zwischen AEDs untereinander zu bedenken.

6. Zusammenfassung

Patienten mit symptomatischer, hirntumorassoziierter Epilepsie stellen ein besonderes Patientenkollektiv dar. Aufgrund der häufig gleichzeitigen antitumorösen sowie antikonvulsiven Therapie besteht ein hohes Maß an möglichen pharmakologischen Interaktionen sowie damit verbundenen denkbaren Wirkungsfluktuationen und Nebenwirkungen. Folgen können ineffektives Therapieansprechen und unzureichende Anfallskontrolle sein. Seit Beginn der 90er Jahre sind über 15 neue AED in den europäischen und US-amerikanischen Markt eingeführt worden. Daten mit Vergleichen der neuen AED in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit bei hirntumorassoziierter Epilepsie sind trotzdem kaum veröffentlicht worden. Die jetzige Studie zeigt eine signifikant bessere Retentionsrate von *LEV* in der Mono- sowie in der Kombinationstherapie gegenüber *LTG* und *CBZ* sowie im Vergleich zu *LTG**-Kombinationen, der Unterschied zu *GBP* ist nicht signifikant, dennoch liegt ein Trend zugunsten von *LEV* vor. Die Verträglichkeit von *LEV* wurde seit der Zulassung als Add-on sowie Monotherapeutikum ähnlich gut beschrieben. Trotz guter Erfahrungen mit dem Medikament in unserer Studie besitzen die Ergebnisse keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen, da die Studie einigen Einschränkungen (retrospektive Studiencharakter, kleine Fallzahl, beschränkte Follow-up Dauer) unterliegt.

Insgesamt gibt es eine breite Empfehlung, *LEV* und *GBP* bei Hirntumorpatienten einzusetzen. Unserer Studienergebnisse unterstützen den Einsatz von *LEV* und *GBP* als Medikament der Wahl bei Hirntumorpatienten, falls eine antikonvulsive Langzeittherapie indiziert ist. Ein Einsatz von *LEV*-Kombinationen ist bei fehlendem Interaktionspotential genau so zu befürworten, falls eine Kombinationstherapie indiziert ist. Letztendlich sind große randomisierte prospektive doppelblinde Studien notwendig um klare Therapieempfehlungen formulieren zu können, wobei das aggressive Wachstumsverhalten von vielen Hirntumoren sicherlich als persistierende Studienlimitierung bestehen bleiben wird.

7.Literaturverzeichnis

- [1] Ambrósio, A. F., Soares-Da-Silva, P., Carvalho, C. M. and Carvalho, A. P. (2002). Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res* **27 (1-2)**, 121-130
- [2] Avila, E. K. and Graber, J. (2010). Seizures and epilepsy in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* **10 (1)**, 60-67
- [3] Bauer, J., Pfeiffer, C. and Burr, W. (2010). Welche Faktoren beeinflussen die Serumkonzentration von Levetiracetam? Eine Analyse von 163 Patienten mit Epilepsie. *Nervenarzt* **81**, 391–395
- [4] Beijnen, J. H. and Schellens, J. H. (2004). Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* **5 (8)**, 489-496
- [5] Ben-Menachem, E., Sander, J. W., Privitera, M. and Gilliam, F. (2010). Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy Behav* **18 (1-2)**, 24-30
- [6] Benítez, J. A., Arregui, L., Cabrera, G. and Segovia, J. (2008). Valproic acid induces polarization, neuronal-like differentiation of a subpopulation of C6 glioma cells and selectively regulates transgene expression. *Neuroscience* **156 (4)**, 911-920
- [7] Bobustuc, G. C., Baker, C. H., Limaye, A., Jenkins, W. D., Pearl, G., Avgeropoulos, N. G. and Konduri, S. D. (2010). Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neuro Oncol* **12 (9)**, 917-927
- [8] Bootsma, H. P., Ricker, L., Diepman, L., Gehring, J., Hulsman, J., Lambrechts, D., Leenen, L., Majoie, M., Schellekens, A., de Krom, M. and Aldenkamp, A. P. (2007). Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* **10 (2)**, 296-303
- [9] Bourg, V., Lebrun, C., Chichmanian, R. M., Thomas, P. and Frenay, M. (2001). Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol* **12 (2)**, 217-219
- [10] Błaszczyk, B. and Czuczwar, S. J. (2010). Efficacy, safety, and potential of extended-release lamotrigine in the treatment of epileptic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* **6**, 145-150
- [11] Camphausen K Fau - Cerna, D., Cerna D Fau - Scott, T., Scott T Fau - Sproull, M., Sproull M Fau - Burgan, W. E., Burgan We Fau - Cerra, M. A., Cerra Ma Fau - Fine, H., Fine H Fau - Tofilon, P. J. and Tofilon, P. J. Enhancement of in vitro and in vivo tumor cell radiosensitivity by valproic acid. **(0020-7136 (Print))**,
- [12] Cheung, H., Kamp, D. and Harris, E. (1992). An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* **13 (2)**, 107-112
- [13] Chinnaiyan, P., Cerna, D., Burgan, W. E., Beam, K., Williams, E. S., Camphausen, K. and Tofilon, P. J. (2008). Postradiation sensitization of the

- histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Clin Cancer Res* **14** (17), 5410-5415
- [14] Cinatl, J., Kotchetkov, R., Blaheta, R., Driever, P. H. and Vogel, J. U. (2002). Induction of differentiation and suppression of malignant phenotype of human neuroblastoma BE(2)-C cells by valproic acid: enhancement by combination with interferon-alpha. *Int J Oncol* **20** (1), 97-106
- [15] Ciusani, E., Balzarotti, M., Calatozzolo, C., de Grazia, U., Boiardi, A., Salmaggi, A. and Croci, D. (2007). Valproic acid increases the in vitro effects of nitrosureas on human glioma cell lines. *Oncol Res* **16** (10), 453-463
- [16] Curry, W. J. and Kulling, D. L. (1998). Newer antiepileptic drugs: gabapentin, lamotrigine, felbamate, topiramate and fosphenytoin. *Am Fam Physician* **57** (3), 513-520
- [17] Das, C. M., Aguilera, D., Vasquez, H., Prasad, P., Zhang, M., Wolff, J. E. and Gopalakrishnan, V. (2007). Valproic acid induces p21 and topoisomerase-II (alpha/beta) expression and synergistically enhances etoposide cytotoxicity in human glioblastoma cell lines. *J Neurooncol* **85** (2), 159-170
- [18] Das, N., Dhanawat, M. and Shrivastava, S. K. (2012). An overview on antiepileptic drugs. *Drug Discov Ther* **6** (4), 178-193
- [19] Davidson, D. L. (1983). Anticonvulsant drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* **286** (6383), 2043-2045
- [20] Dinapoli, L., Maschio, M., Jandolo, B., Fabi, A., Pace, A., Sperati, F. and Muti, P. (2009). 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* **30** (4), 353-359
- [21] Elger, C. (2012). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. in Diener, H. C. (Hrsg.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN*. Thieme, 1192
- [22] Engel, J. (2006). Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* **47** (9), 1558-1568
- [23] Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. and Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* **46** (4), 470-472
- [24] Fu, J., Shao, C. J., Chen, F. R., Ng, H. K. and Chen, Z. P. (2010). Autophagy induced by valproic acid is associated with oxidative stress in glioma cell lines. *Neuro Oncol* **12** (4), 328-340
- [25] Gee, N. S., Brown, J. P., Dissanayake, V. U., Offord, J., Thurlow, R. and Woodruff, G. N. (1996). The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* **271** (10), 5768-5776
- [26] Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., Recht, L. D., Wen, P. Y., Chamberlain, M. C., Grossman, S. A. and Cairncross, J. G. (2000). Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **54** (10), 1886-1893
- [27] Grossman, S. A., Sheidler, V. R. and Gilbert, M. R. (1989). Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am J Med* **87** (5), 505-510

- [28] Gräcmann, N. and Albrecht, M. (2010). Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung (Stand 2. November 2009). in. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen, Bergisch Gladbach, 49-53
- [29] Göttlicher, M., Minucci, S., Zhu, P., Krämer, O. H., Schimpf, A., Giavara, S., Sleeman, J. P., Lo Coco, F., Nervi, C., Pelicci, P. G. and Heinzl, T. (2001). Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *Embo j* **20 (24)**, 6969-6978
- [30] Haidar, C. and Jeha, S. (2011). Drug interactions in childhood cancer. *Lancet Oncol* **12 (1)**, 92-99
- [31] Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J. M., Hainfellner, J. A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J. E., Hau, P., Mirimanoff, R. O., Cairncross, J. G., Janzer, R. C. and Stupp, R. (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* **352 (10)**, 997-1003
- [32] Helmstaedter, C., Fritz, N. E., Kockelmann, E., Kosanetzky, N. and Elger, C. E. (2008). Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* **13 (3)**, 535-541
- [33] Hirsch, L. J., Arif, H., Buchsbaum, R., Weintraub, D., Lee, J., Chang, J. T., Resor, S. R. and Bazil, C. W. (2007). Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* **48 (7)**, 1351-1359
- [34] Honarmand, A., Safavi, M. and Zare, M. (2011). Gabapentin: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in epilepsy. *J Res Med Sci* **16 (8)**, 1062-1069
- [35] Häcker, S., Dittrich, A., Mohr, A., Schweitzer, T., Rutkowski, S., Krauss, J., Debatin, K. M. and Fulda, S. (2009). Histone deacetylase inhibitors cooperate with IFN-gamma to restore caspase-8 expression and overcome TRAIL resistance in cancers with silencing of caspase-8. *Oncogene* **28 (35)**, 3097-3110
- [36] Jaeckle, K. A., Ballman, K., Furth, A. and Buckner, J. C. (2009). Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* **73 (15)**, 1207-1213
- [37] Johannessen, S. I. and Landmark, C. J. (2010). Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* **8 (3)**, 254-267
- [38] Kargiotis, O., Markoula, S. and Kyritsis, A. P. (2011). Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol* **67 (3)**, 489-501
- [39] Khan, R. B., Hunt, D. L. and Thompson, S. J. (2004). Gabapentin to control seizures in children undergoing cancer treatment. *J Child Neurol* **19 (2)**, 97-101
- [40] Klein, M., Engelberts, N. H., van der Ploeg, H. M., Kasteleijn-Nolst Trenité, D. G., Aaronson, N. K., Taphoorn, M. J., Baaijen, H., Vandertop, W. P., Muller, M., Postma, T. J. and Heimans, J. J. (2003). Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol* **54 (4)**, 514-520
- [41] Knüpfner, M. M., Pulzer, F., Schindler, I., Hernaiz Driever, P., Knüpfner, H. and Keller, E. (2001). Different effects of valproic acid on proliferation and migration of malignant glioma cells in vitro. *Anticancer Res* **21 (1A)**, 347-351
- [42] Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S. and French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task

- Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **51** (6), 1069-1077
- [43] Lee, J. W., Bromfield, E. B. and Kesari, S. (2008). Antiemetic properties of the antiepileptic drug levetiracetam. *N Engl J Med* **359** (17), 1853
- [44] Leppik, I. E. (2002). Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol* **17** **Suppl 1**, S53-57
- [45] Lim, D., Tarapore, P., Chang, E., Burt, M., Chakalian, L., Barbaro, N., Chang, S., Lamborn, K. and McDermott, M. (2009). Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol* **93** (3), 349-354
- [46] Liu, R., Page, M., Solheim, K., Fox, S. and Chang, S. M. (2009). Quality of life in adults with brain tumors: current knowledge and future directions. *Neuro Oncol* **11** (3), 330-339
- [47] Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., Scheithauer, B. W. and Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* **114** (2), 97-109
- [48] Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A. and Fuks, B. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** (26), 9861-9866
- [49] Lüllmann, H., Mohr, K. and Hein, L. (2006). *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. Thieme, 317-323
- [50] Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W., Cramp, C., Cockerell, O. C., Cooper, P. N., Doughty, J., Eaton, B., Gamble, C., Goulding, P. J., Howell, S. J., Hughes, A., Jackson, M., Jacoby, A., Kellett, M., Lawson, G. R., Leach, J. P., Nicolaidis, P., Roberts, R., Shackley, P., Shen, J., Smith, D. F., Smith, P. E., Smith, C. T., Vanoli, A., Williamson, P. R. and group, S. S. (2007). The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* **369** (9566), 1000-1015
- [51] Maschio, M., Albani, F., Baruzzi, A., Zarabla, A., Dinapoli, L., Pace, A., Pompili, A., Carapella, C., Occhipinti, E. and Jandolo, B. (2006). Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J Neurooncol* **80** (1), 97-100
- [52] Maschio, M. and Dinapoli, L. (2011). Lecture: profile of risks and benefits of new antiepileptic drugs in brain tumor-related epilepsy. *Neurol Sci* **32** **Suppl 2**, S259-262
- [53] Maschio, M. and Dinapoli, L. (2012). Patients with brain tumor-related epilepsy. *J Neurooncol*,
- [54] Maschio, M., Dinapoli, L., Sperati, F., Pace, A., Fabi, A., Vidiri, A. and Muti, P. (2011). Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. *J Neurooncol* **104** (1), 205-214
- [55] Maschio, M., Dinapoli, L., Zarabia, A. and Jandolo, B. (2006). Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct Neurol* **21** (1), 15-19

- [56] Mayer, T. (2008). Aktuelle Prinzipien und Strategien zur Behandlung von Epilepsie. *Der Nervenarzt* **79** (6),
- [57] Moots, P. L., Maciunas, R. J., Eisert, D. R., Parker, R. A., Laporte, K. and Abou-Khalil, B. (1995). The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* **52** (7), 717-724
- [58] Neef, C. and de Voogd-van der Straaten, I. (1988). An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin Pharmacol Ther* **43** (4), 372-375
- [59] Neubauer, B. A., Groß, S. and Hahn, A. (2009). Epilepsie im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl International* **1** (1), -8-
- [60] Newton, H., Goldlust, S. and Pearl, D. (2006). Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol* **78** (1), 99-102
- [61] Nicolas, J. M., Collart, P., Gerin, B., Mather, G., Trager, W., Levy, R. and Roba, J. (1999). In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Dispos* **27** (2), 250-254
- [62] Nicolson, A., Lewis, S. A. and Smith, D. F. (2004). A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. *Neurology* **63** (3), 568-570
- [63] Niespodziany, I., Klitgaard, H. and Margineanu, D. G. (2001). Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca(2+) current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* **306** (1-2), 5-8
- [64] Oberndorfer, S., Piribauer, M., Marosi, C., Lahrmann, H., Hitzenberger, P. and Grisold, W. (2005). P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* **72** (3), 255-260
- [65] Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., Ondracek, A., Chen, Y., Wolinsky, Y., Stroup, N. E., Kruchko, C. and Barnholtz-Sloan, J. S. (2013). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncology* **15** (suppl 2), ii1-ii56
- [66] Patsalos, P. N. (2000). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* **85** (2), 77-85
- [67] Pekmezci, M. and Perry, A. (2013). Neuropathology of brain metastases. *Surg Neurol Int* **4** (Suppl 4), S245-255
- [68] Perry, J. R. and Sawka, C. (1996). Add-on gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. *Can J Neurol Sci* **23** (2), 128-131
- [69] Perucca, E. (2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* **61** (3), 246-255
- [70] Phiel, C. J., Zhang, F., Huang, E. Y., Guenther, M. G., Lazar, M. A. and Klein, P. S. (2001). Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* **276** (39), 36734-36741
- [71] Posner, J. (1995). Intracranial metastases. in. *Neurologic complications of cancer*. Davis FA, Philadelphia PA, 77-110
- [72] Pruitt, A. A. (2011). Medical management of patients with brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* **13** (4), 413-426
- [73] Radtke, R. A. (2001). Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* **42** Suppl 4, 24-27
- [74] Ramael, S., Daoust, A., Otoul, C., Toublanc, N., Troenaru, M., Lu, Z. S. and Stockis, A. (2006). Levetiracetam intravenous infusion: a randomized,

- placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* **47** (7), 1128-1135
- [75] Reif, P. S., Strzelczyk, A., Rüegg, S., Jacobs, A. H., Haag, A., Hermsen, A., Sure, U., Knake, S., Hamer, H. M., Strik, H., Krämer, G., Engenhart-Cabilic, R. and Rosenow, F. (2010). [Primary brain tumors and brain metastases : Symptomatic epilepsy and driving ability - systematic review and expert opinion.]. *Nervenarzt* **81** (12), 1467-1475
- [76] Relling, M. V., Pui, C. H., Sandlund, J. T., Rivera, G. K., Hancock, M. L., Boyett, J. M., Schuetz, E. G. and Evans, W. E. (2000). Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **356** (9226), 285-290
- [77] Riemenschneider, M. J., Hegi, M. E. and Reifenberger, G. (2010). MGMT promoter methylation in malignant gliomas. *Target Oncol* **5** (3), 161-165
- [78] Rigo, J. M., Hans, G., Nguyen, L., Rocher, V., Belachew, S., Malgrange, B., Leprince, P., Moonen, G., Selak, I., Matagne, A. and Klitgaard, H. (2002). The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol* **136** (5), 659-672
- [79] Rosati, A., Buttolo, L., Stefani, R., Todeschini, A., Cenzato, M. and Padovani, A. (2010). Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Arch Neurol* **67** (3), 343-346
- [80] Rossetti, A. O. and Stupp, R. (2010). Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol* **23** (6), 603-609
- [81] Rowland, A., Elliot, D. J., Williams, J. A., Mackenzie, P. I., Dickinson, R. G. and Miners, J. O. (2006). In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. *Drug Metab Dispos* **34** (6), 1055-1062
- [82] Rudà, R., Trevisan, E. and Soffietti, R. (2010). Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* **22** (6), 611-620
- [83] Ruggiero, A., Rizzo, D., Mastrangelo, S., Battaglia, D., Attinà, G. and Riccardi, R. (2010). Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs in children with brain tumors: is it time to change treatment? *Pediatr Blood Cancer* **54** (2), 193-198
- [84] Ruiz-Giménez, J., Sánchez-Alvarez, J. C., Cañadillas-Hidalgo, F., Serrano-Castro, P. J. and Society, A. E. (2010). Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* **19** (7), 375-382
- [85] Sander, J. W. (2005). New antiepileptic drugs in practice--how do they perform in the real world? *Acta Neurol Scand Suppl* **181**, 26-29
- [86] Evaluation of the first seizure in adults (2013). (Zugriff vom 05.10.2013). http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-first-seizure-in-adults?source=see_link
- [87] Schneider, T., Mawrin, C., Scherlach, C., Skalej, M. and Firsching, R. (2010). Gliomas in adults. *Dtsch Arztebl Int* **107** (45), 799-807; quiz 808
- [88] Shorvon, S. D. and van Rijckevorsel, K. (2002). A new antiepileptic drug. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72** (4), 426-429
- [89] Spina, E. and Perucca, E. (2002). Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* **43** Suppl 2, 37-44
- [90] Stefan, H., Blümcke, I., Buchfelde, M. (2005). Hirntumoren und Epilepsie. *Nervenarzt* **76**, 1196-1208

- [91] Stevens, G. H. (2006). Antiepileptic therapy in patients with central nervous system malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep* **6** (4), 311-318
- [92] Stienen, M. N., Haghikia, A., Dambach, H., Thöne, J., Wiemann, M., Gold, R., Chan, A., Dermietzel, R., Faustmann, P. M., Hinkerohe, D. and Prochnow, N. (2011). Anti-inflammatory effects of the anticonvulsant drug levetiracetam on electrophysiological properties of astroglia are mediated via TGF β 1 regulation. *Br J Pharmacol* **162** (2), 491-507
- [93] Tecoma, E. S. (1999). Oxcarbazepine. *Epilepsia* **40** Suppl 5, S37-46
- [94] van Breemen, M., Rijsman, R., Taphoorn, M., Walchenbach, R., Zwinkels, H. and Vecht, C. (2009). Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* **256** (9), 1519-1526
- [95] van Breemen, M., Wilms, E. and Vecht, C. (2007). Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* **6** (5), 421-430
- [96] Vecht, C. and van Breemen, M. (2006). Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* **67** (12 Suppl 4), S10-13
- [97] Victor, A., Elsäßer, A., Hommel, G. and Blettner, M. (2010). Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International* **107** (4), 50-56
- [98] Villikka, K., Kivistö, K. T., Mäenpää, H., Joensuu, H. and Neuvonen, P. J. (1999). Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther* **66** (6), 589-593
- [99] Wagner, G. L., Wilms, E. B., Van Donselaar, C. A. and Vecht, C. J. (2003). Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure* **12** (8), 585-586
- [100] Walcott, B. P., Nahed, B. V., Brastianos, P. K. and Loeffler, J. S. (2013). Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Front Oncol* **3**, 227
- [101] Weller, M., Gorlia, T., Cairncross, J. G., van den Bent, M. J., Mason, W., Belanger, K., Brandes, A. A., Bogdahn, U., Macdonald, D. R., Forsyth, P., Rossetti, A. O., Lacombe, D., Mirimanoff, R. O., Vecht, C. J. and Stupp, R. (2011). Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* **77** (12), 1156-1164
- [102] Weller, M., Stupp, R., Reifenberger, G., Brandes, A. A., van den Bent, M. J., Wick, W. and Hegi, M. E. (2010). MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* **6** (1), 39-51
- [103] Wen, P. Y. and Marks, P. W. (2002). Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol* **14** (3), 299-307
- [104] Werhahn, K. J., Klimpe, S., Balkaya, S., Trinka, E. and Krämer, G. (2011). The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure* **20** (4), 305-311
- [105] Werz, M. A. (2008). Pharmacotherapeutics of epilepsy: use of lamotrigine and expectations for lamotrigine extended release. *Ther Clin Risk Manag* **4** (5), 1035-1046
- [106] Wieser, H. G. (2009). Epilepsie; Geschichte, Fortschritte und Meilensteine. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie*, 43-49

- [107] Yap, K., Chui, W. and Chan, A. (2008). Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther* **30 (8)**, 1385-1407
- [108] Zachenhofer, I., Donat, M., Oberndorfer, S. and Roessler, K. (2011). Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol* **101 (1)**, 101-106
- [109] Zheng, C., Yang, K., Liu, Q., Wang, M. Y., Shen, J., Vallés, A. S., Lukas, R. J., Barrantes, F. J. and Wu, J. (2010). The anticonvulsive drug lamotrigine blocks neuronal $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **335 (2)**, 401-408
- [110] Zwiener, I., Blettner, M. and Hommel, G. (2011). Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International* **108 (10)**, 163-169

Anhang

Tabellenverzeichnis Anhang

<i>Tab. A 1</i> Klinische Daten aller Epilepsiepatienten	68
<i>Tab. A 2</i> Zeitpunkt der Markteinführung ausgewählter AED; (c) [81]	69
<i>Tab. A 3</i> Therapieempfehlung für den Einsatz von AED bei Epilepsie und Ko-Morbidität, © [84]	70
<i>Tab. A 4</i> Wechselwirkung von AEDs und CTDs mit CYP Isoenzymen [83]	71
<i>Tab. A 5</i> Interaktionen von CTD und AED (c)[83]	72
<i>Tab. A 6</i> Übersicht der Monotherapie mit Anzahl der Ereignisse und Log Rank Test	72
<i>Tab. A 7</i> Vergleich LEV vs. Rest mit Log Rank Test	73
<i>Tab. A 8</i> Vergleich LEV vs. Rest vs. Patienten mit präventiven Wechsel und Log Rank Test	73
<i>Tab. A 9</i> Vergleich LEV gegen Rest nach Abzug der prophylaktischen Wechsel	73
<i>Tab. A 10</i> Vergleich der vier häufigsten AED mit Log Rank Test	73
<i>Tab. A 11</i> Vergleich LEV vs. CBZ mit Log Rank Test	74
<i>Tab. A 12</i> LEV vs. LTG mit Log Rank Test	74
<i>Tab. A 13</i> LEV vs. GBP mit Log Rank Test	74
<i>Tab. A 14</i> CBZ vs. LTG vs. GBP mit Log Rank Test	74
<i>Tab. A 15</i> Vergleich AED Kombi mit Log Rank Test	75
<i>Tab. A 16</i> Vergleich LEV+* und LEV+LTG im Log Rank Test	75
<i>Tab. A 17</i> Vergleich LTG+* und LEV+LTG im Log Rank Test	75
<i>Tab. A 18</i> Vergleich LEV+* und LTG+* im Log Rank Test	75
<i>Tab. A 19</i> Tumorstage aller Patienten mit primären Hirntumor	76
<i>Tab. A 20</i> Tumorklassifikation aller Patienten mit primären Hirntumor	76

Tab. A 1 Klinische Daten aller Epilepsiepatienten

		Epilepsie	
Geschlecht		Männer	Frauen
Anzahl		96	70
Alter bei Tumordiagnose (Median)		42 +14,91	45,5 +16,12
Tumorhistologie			
	DA	22	4
	AA	17	11
	GBM	31	34
	OA	8	9
	ODG	10	4
	PZNSL	4	3
	Meningeom	1	3
	Andere	3	2
Tumorgrading WHO			
	I	1	0
	II	26	13
	III	32	16
	IV	31	34
Dignität			
	LGG	27	13
	HGG	63	50
Tumorlokalisation*			
	frontal	29	20
	parietal	5	8
	temporal	21	12
	okzipital	3	4
	multilokal	24	15
Tumorseite**			
	rechts	37	28
	links	40	31
	bihemisphärisch	3	1
Epilepsiemanifestion			
	„Presenting symptom“	56	38
	Im Verlauf	40	32

Anfallsart	einfach-partiell	49	41
	komplex-partiell	17	3
	generalisiert	30	26
AED	Mono	47	41
	Kombi	13	9
	Umstellung	30	17
	Keine Medikation	6	3
Erst-AED	LEV	24	20
	CBZ	19	12
	LTG	6	3
	VPA	4	2
	GBP	5	8
	TOP	1	1
	OXC	4	5
	PHT	2	2
	PGB	0	1

Daten fehlend: * n= 25 ; ** n= 26

Tab. A 2 Zeitpunkt der Markteinführung ausgewählter AED; (c) [81]

JAHR DER MARKTEINFÜHRUNG	AED
TRADITIONELLE AED	
1912	Phenobarbital (PB)
1938	Phenytoin (PHT)
1954	Primidon (PRM)
1974	Carbamazepin (CBZ)
1978	Valporat (VPA)
2nd Generation AED	
1993	Gabapentin (GBP)
1995	Lamotrigin (LTG)
1996	Topiramate (TPM)
1998	Oxcarbamazepin (OXC)
2000	Levetiracetam (LEV)
2005	Pregabalin (PGB)
2007	Zonisamid (ZNS)
2009	Lacosamid (LCM)

Tab. A 3 Therapieempfehlung für den Einsatz von AED bei Epilepsie und Ko-Morbidität, © [84]

	Most recommended AEDs	Less recommended AEDs	AEDs to be avoided
Heart disease	LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS, GBP*	CBZ, OXC, PGB, PHT	-
Lung disease	LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, VPA, ZNS, GBP*	CBZ, PHT	BZD, PB, PRM
Hepatic impairment	LEV, OXC, PGB, TPM, GBP*	BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB, ZNS	LTG, VPA
Renal impairment	BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB, VPA	GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS	-
Porphyria	LEV, OXC, PGB, GBP*	BZD	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, TGB, TPM, VPA, ZNS
Liver transplantation	LEV, PGB, TPM, GBP*	CBZ, PB, PHT, PRM	VPA
Kidney transplantation	BZD, LTG, VPA	AEDs with renal excretion	-
Bone marrow transplantation	LEV, LTG, TPM, GBP*	-	CBZ, OXC, PB, PRM, VPA
Hypothyroidism	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS, GBP*	OXC, TPM, VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Osteoporosis	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS, GBP*	VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Obesity	TPM, ZNS	CBZ, CLB	GBP, PGB, VPA
HIV	LEV, PGB, TPM, GBP*	BZD, LTG, OXC, VPA, ZNS	CBZ, PB, PHT, PRM
Mental disability	LEV, LTG, OXC, VPA, GBP*	PGB, ZNS	BZD, CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Cognitive impairment	LEV, LTG, PGB, GBP*	CBZ, OXC, VPA, ZNS	BZD, PB, PHT, PRM, TPM
Stroke	LEV, LTG, GBP*	CBZ, OXC, PHT, TPM, VPA	BZD, PB, PRM
Brain tumour	LEV, VPA, GBP*, PGB*, ZNS*	CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM	PB, PRM

(*) Useful as add-on therapy. (The medications are ordered alphabetically and not necessarily by order of recommendation.)

Tab. A 4 Wechselwirkung von AEDs und CTDs mit CYP Isoenzymen [83]

CYP	Substrate	Induktor	Hemmstoff
	AEDs		
CYP1A2	CBZ	CBZ, PBT, PHT	-
CYP2B	Diazepam (?), Ethosuximid	PBT, PHT	-
CYP2C8	CBZ, PHT	PBT	-
CYP2C9	Ethosuximid (?), PBT(?), PHT, VPA	CBZ, PBT,	VPA
		PHT	ZNS
CYP2C19	Diazepam, PBT (?), PHT, VPA	CBZ(?), PBT, PHT	FBM, OXC, TPM, VPA (?), ZNS (?)
CYP2E1	Ethosuximid, FBM, PBT, VPA	-	ZNS(?)
CYP3A4	CBZ, Clobazam, Clonazepam, Diazepam, Ethosuximid, FBM, Midazolam, PBT, Tiagabin, ZNS	CBZ, Felbamat, OXC, PHT, TPM	Midazolam, VPA (?)
	CTDs		
CYP1A2	Decarbazin, Tamoxifen	-	-
CYP2B	Cyclophosphamid, Ifosfamid, Thiotepa	Cyclophosphamid, Tamoxifen, Dexamethason	Thiotepa
CYP2C8	Paclitaxel	-	Etoposid, Teniposid
CYP2C9	-	-	5 Fluoruracil, Teniposid
CYPC19	Nitrosourea (?)	-	-
CYP2D6	Tamoxifen, Nitrosourea (?)	Tamoxifen	Doxorubicin, Lomostin, Vinblastin, Vincristin, Vincetin
CYP2E1	-	Dexamethason	-
CYP3A4	9- Aminocamthotecin (?), Cycophosphamid, Doxorubicin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamide, Irinotecan, Nitrosoureas (?), Methotrexat (?), Paclitaxel, Procarbazine, Tamoxifen, Teniposid, Thiopeta, Topotecan, Vinblastine, Vincristine, Vindesin, Dexamethason	Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel, Tamoxifen, Teniposid, Dexamethason	Cisplatin (?), Cyclophosphamid, Doxorubicin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Paclitaxel, Teniposid, Vinblastin, Vindesin, Dexamethason

Tab. A 5 Interaktionen von CTD und AED (c)[83]

Reduzierte Aktivität von CTD bedingt durch AEDs	
CTD	AED
Cyclophosphamid	PB
Ifosfamid	PB
Thiotepa	PB
Busulfan	PHT
Nitrosourea	PB
Methotrexat	PHT, CBZ, PB
Vincristin	PHT, CBZ, PB
Paclitaxel	PHT, CBZ, PB
Topotecan	PHT
Irinotecan	PHT
9-Aminocamptotecin	PHT, CBZ, PB
Doxorubicin	PB
Procarbazin	PB
Tamoxifen	PB
Dexamethason	PHT
Prednison	PB
Reduzierte Aktivität von AED bedingt durch CTDs	
PHT	Nitrosourea, Cisplatin, Etoposid, Cisplatin, Carmustin, , Dacarbazin, Cisplatin mit Adriamycin, Carboplatin, Vinblastin, Methotrexat, Bleomycin , Dexamethason
CBZ	Cisplatin, Adriamycin
VPA	Methotrexat, Cisplatin, Adriamycin

Tab. A 6 Übersicht der Monotherapie mit Anzahl der Ereignisse und Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
CBZ	26	13	13	50,0%
LTG	9	4	5	55,6%
VPA	6	4	2	33,3%
GBP	9	1	8	88,9%
PGB	1	0	1	100,0%
TOP	2	1	1	50,0%
OXC	8	5	3	37,5%
PHT	6	3	3	50,0%
Gesamt	101	32	69	68,3%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		24,755	8	,002

Tab. A 7 Vergleich LEV vs. Rest mit Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
Rest	67	31	36	53,7%
Gesamt	101	32	69	68,3%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		11,091	1	,001

Tab. A 8 Vergleich LEV vs. Rest vs. Patienten mit präventiven Wechsel und Log Rank Test

AED	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
Rest	62	26	36	58,1%
Präventiver Drop Out	5	5	0	0,0%
Gesamt	101	32	69	68,3%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		19,351	2	,000

Tab. A 9 Vergleich LEV gegen Rest nach Abzug der prophylaktischen Wechsel

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
Rest	62	26	36	58,1%
Gesamt	96	27	69	71,9%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		9,526	1	,002

Tab. A 10 Vergleich der vier häufigsten AED mit Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
CBZ	23	10	13	56,5%
LTG	9	4	5	55,6%
GBP	9	1	8	88,9%
Gesamt	75	16	59	78,7%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		10,496	3	,015

Tab. A 11 Vergleich LEV vs. CBZ mit Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
CBZ	23	10	13	56,5%
Gesamt	57	11	46	80,7%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		6,354	1	,012

Tab. A 12 LEV vs. LTG mit Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
LTG	9	4	5	55,6%
Gesamt	43	5	38	88,4%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		6,872	1	,009

Tab. A 13 LEV vs. GBP mit Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
LEV	34	1	33	97,1%
GBP	9	1	8	88,9%
Gesamt	43	2	41	95,3%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		1,072	1	,300

Tab. A 14 CBZ vs. LTG vs. GBP mit Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
CBZ	23	10	13	56,5%
LTG	9	4	5	55,6%
GBP	9	1	8	88,9%
Gesamt	41	15	26	63,4%
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)		1,613	2	,446

Tab. A 15 Vergleich AED Kombi mit Log Rank Test

AED- Kombi*	Gesamtzahl	Anzahl der		Zensiert	
		Ereignisse	N	Prozent	
LEV+*	15	3	12	80,0%	
LTG+*	11	8	3	27,3%	
LTG+LEV	11	2	9	81,8%	
Gesamt	37	13	24	64,9%	
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)		10,507	2	,005	

Tab. A 16 Vergleich LEV+* und LEV+LTG im Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der		Zensiert	
		Ereignisse	N	Prozent	
LEV+*	15	3	12	80,0%	
LEV+LTG	11	2	9	81,8%	
Gesamt	26	5	21	80,8%	
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)		0,043	1	,835	

Tab. A 17 Vergleich LTG+* und LEV+LTG im Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der		Zensiert	
		Ereignisse	N	Prozent	
LTG+*	11	8	3	27,3%	
LEV+LTG	11	2	9	81,8%	
Gesamt	22	10	12	54,5%	
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)		5,976	1	,015	

Tab. A 18 Vergleich LEV+* und LTG+* im Log Rank Test

Medikament	Gesamtzahl	Anzahl der		Zensiert	
		Ereignisse	N	Prozent	
LEV+*	15	3	12	80,0%	
LTG+*	11	8	3	27,3%	
Gesamt	26	11	15	57,7%	
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)		6,709	1	,010	

Tab. A 19 Tumorlage aller Patienten mit primären Hirntumor

Tumorlage	Häufigkeit	Prozent
Supratentoriell	234	82,4
Infratentoriell	18	6,3
Keine Angabe	27	9,5
Bihemisphärisch	5	1,8
Gesamt	284	100,0

Tab. A 20 Tumorlokalisation aller Patienten mit primären Hirntumor

Tumorlokalisation	Häufigkeit	Prozent
Frontal	80	28,2
Temporal	52	18,3
Parietal	22	7,7
Okzipital	10	3,5
Multifokal	63	22,2
Rest	34	12,0
Keine Angabe	23	8,1
Gesamt	284	100,0

Abbildungsverzeichnis Anhang

Abb.A. 1 Alter bei Erstdiagnose des Hirntumors.....	77
Abb.A. 2 Retentionsanalyse der vier AED im fünften Jahr.....	78

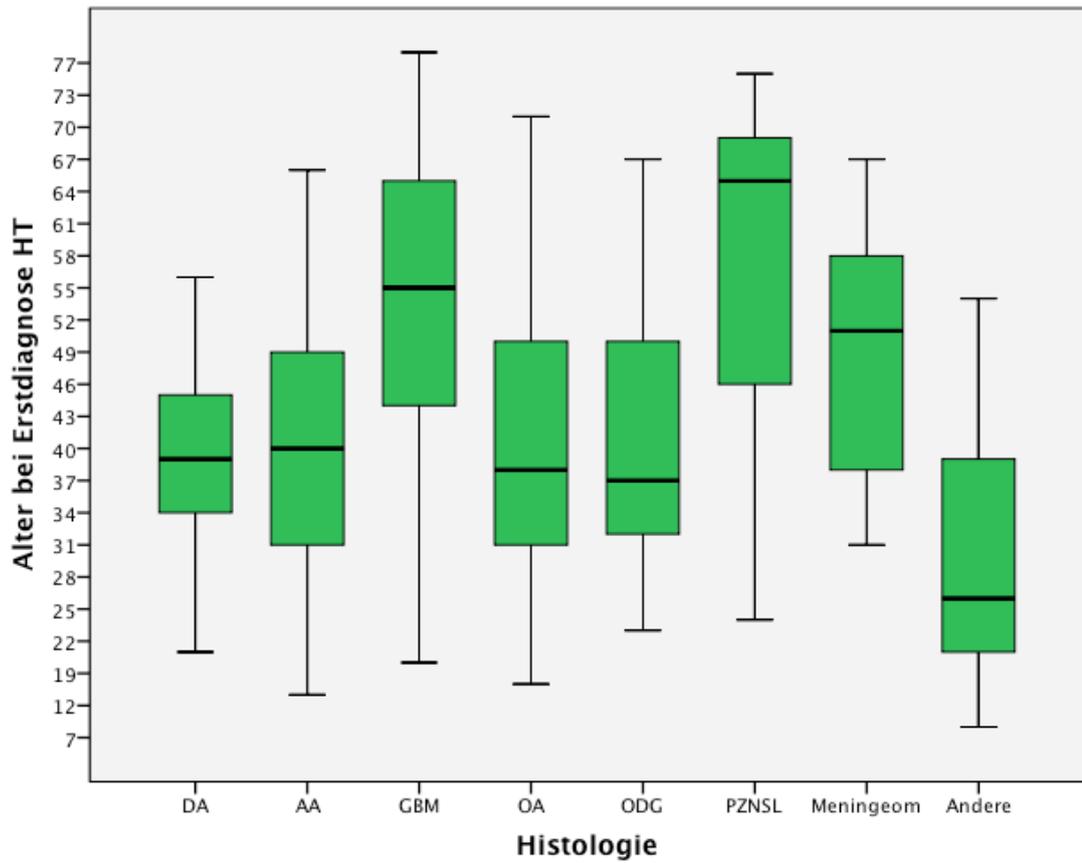


Abb.A. 1 Alter bei Erstdiagnose des Hirntumors

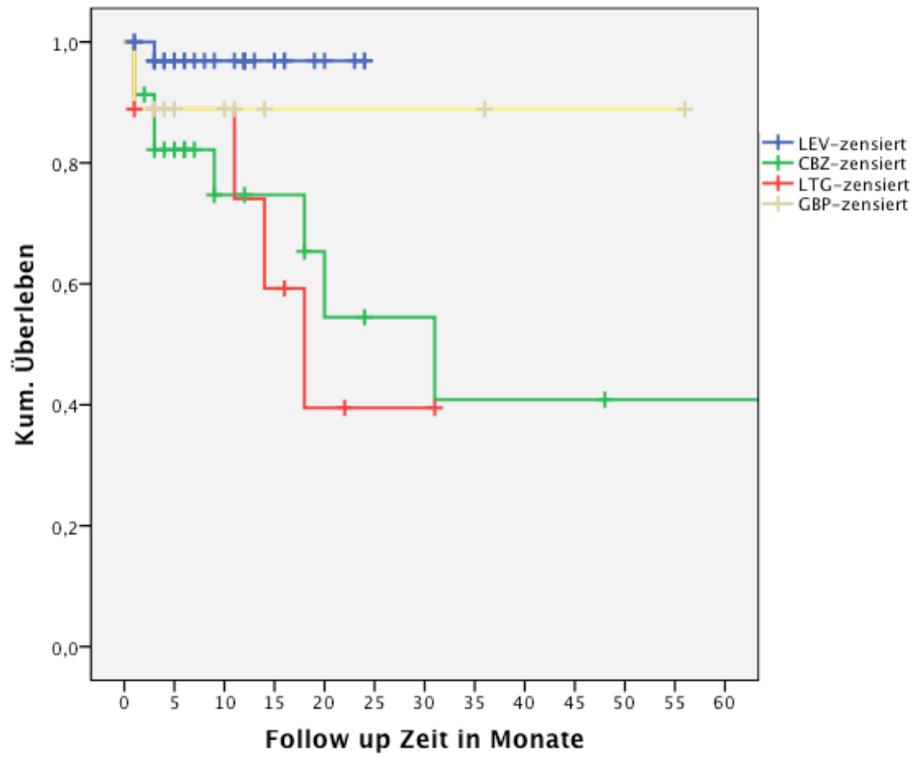


Abb.A. 2 Retentionsanalyse der vier AED im fünften Jahr

Danksagung

Zu erst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. J. Wellmer, Leiter der Ruhr-Epileptologie Bochum an der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum für die Überlassung des Themas und die freundliche und hilfreiche Unterstützung während der gesamten Zeit der Doktorarbeit recht herzlich bedanken.

Bei Herrn Prof. U. Schlegel, Direktor der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum möchte ich mich bedanken, dass ich die Arbeit in der von ihm geleiteten neurologischen Universitätsklinik durchführen konnte.

Bei Frau Dr. A. Kowoll möchte ich mich für die Unterstützung bei der Datenerhebung zu Beginn der Doktorarbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich zudem bei meinen Eltern Shanmugalingam Ragunathan und Gnanakumari Ragunathan, die als Flüchtlinge aus Sri-Lanka in diesem Land Unterkunft fanden und unter einfachsten Bedingungen ihre Söhne alle auf einen guten Lebens- und Bildungsweg brachten.

Bei meiner Ehefrau Ellakiya möchte ich mich besonders bedanken, dafür dass die Stunden am Schreibtisch meist mehr betrug als unsere gemeinsame Freizeit und du trotzdem immer an mir und diese Doktorarbeit geglaubt hast.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Peratheeskumar Ragunathan
Geboren	16.02.1985
Geburtsort	Jaffna, Sri-Lanka
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulausbildung

1991-1995	Grundschule Grüner Weg, Castrop-Rauxel
1995-2004	Willy Brand Gesamtschule, Castrop-Rauxel, Abitur 2004

Zivildienst

2004-2005	St. Rochus-Krankenhaus, Interdisziplinäre- Intensivstation, Castrop-Rauxel
-----------	---

Studentische Ausbildung

2005-2007	Vorklinischer Abschnitt der Humanmedizin, Ruhr-Universität Bochum
2007	1. Staatsexamen Medizin
2007-2010	Klinischer Abschnitt der Humanmedizin, Ruhr-Universität Bochum
2010-2011	Praktisches Jahr: Kantonspital Luzern- Luzern, Klinik für Chirurgie Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus- Bochum, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Bergmannsheil – Bochum, Medizinische Klinik
10/2011	2. Staatsexamen Medizin

Beruflicher Werdegang

Seit 2012	Assistenzarzt in der Weiterbildung (Innere Medizin), Augusta Kliniken Bochum, Akademisches Lehrkrankenhaus, Universität Duisburg- Essen
-----------	--