Glioblastompatienten unter Chemotherapie

Antiepileptikum verlängert das Leben

Weller M, Gorlia T, Cairncross JG et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011; 77: 1156–64

Fragestellung: Zahlreiche Antiepileptika haben Einfluss auf den Metabolismus von Zytostatika und damit auf deren Toxizität und Wirksamkeit. Beeinflusst also die Wahl des Antiepileptikums in einer homogen behandelten Gruppe von Glioblastompatienten deren Überlebenszeit?

Hintergrund: Etwa die Hälfte aller Patienten mit Glioblastom erleidet im Verlaufe ihrer Erkrankung epileptische Anfälle. Bei der antiepileptischen Therapie muss beachtet werden, dass zahlreiche Antiepileptika Coenzyme des Cytochrom-P450-Systems induzieren und damit einen Einfluss auf den Metabolismus, auf die Bioverfügbarkeit und damit möglicherweise auch auf die Wirksamkeit von Chemotherapeutika haben; dies gilt zum Beispiel für Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin. Dagegen gibt es Antiepileptika ohne solche Wechselwirkungen. Valproat dagegen ist ein Enzym-inhibitor, der hemmend auf den Metabolismus von Alkylantien wirkt und darüber deren Toxizität und möglicherweise auch deren Wirksamkeit erhöhen kann. Wiederholt wurden auch eine intrinsische antitumoröse Wirksamkeit von Antiepileptika diskutiert.

Patienten und Methodik: In die große multizentrische, prospektive, randomisierte Phase-III-Studie der EORTC, die zur Zulassung einer zusätzlichen Temozolomidtherapie bei Glioblastom geführt hatte, waren 573 Patienten eingeschlossen worden. Diese Patienten wurden nun in der vorliegenden Arbeit retrospektiv analysiert. Von ihnen hatten 387 (68 %) eine antiepileptische Medikation erhalten: davon 110 (28 %) mit einem nicht enzyminduzierenden Antiepileptikum (davon 97 eine Valproat-Monotherapie) und 277 mit mindestens einem enzyminduzierenden Antiepileptikum (Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital). Für drei Therapiegruppen (keine Antiepileptika, Valproat-Mono-

therapie, enzyminduzierende Antiepileptika) wurden Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform (Strahlentherapie alleine versus Strahlentherapie plus Temozolomid-Chemotherapie) analysiert. Der Effekt der antiepileptischen Medikation auf diese Zielparame-ter wurde in einer univariaten Analyse und mit einem Cox-Modell unter Berücksichtigung bekannter klinisch prognostischer Parameter (wie z. B. Lebensalter) analysiert.

Ergebnisse: Die drei Therapiegruppen zeigten bezüglich der klinisch prognostischen Parameter keine Ungleichgewichte. Bei der Analyse der chemotherapieinduzierten Myelotoxizität wurden von den mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika behandelten nur die 97 mit Valproat Therapierten berücksichtigt. Diese wiesen während der adjuvanten Temozolomid-Therapie signifikant häufiger WHO-Grad-III/IV-Thrombozytopenien, Neutropenien, und Leukopenien auf als die Patienten ohne Antiepileptika oder mit enzyminduzierenden Antiepileptika. In Bezug auf das Therapieergebnis zeigte sich für Valproat-Patienten, die eine zusätzliche Temozolomidtherapie erhielten, eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 17,35 Monaten, die statistisch signifikant länger war als die medianen Überlebenszeiten der gleichermaßen chemotherapeutisch behandelten Patienten ohne antiepileptische Medikation oder mit enzyminduzierenden Antiepileptika (13,96 bzw. 14,42 Monate). Ein solcher Unterschied fand sich für die ausschließlich Strahlentherapierten nicht.

Schlussfolgerungen: Die Autoren schlussfolgern, dass die antiepileptische Medikation mit Valproat bei den Patienten dieses Studienkollektivs, welche mit einer Temozolomid-Chemotherapie behandelt worden waren, sowohl zu einer erhöhten Toxizität als auch zu einer erhöhten Wirksamkeit der Therapie geführt hat. Sie diskutieren zwei mögliche Mechanismen: Valproat hat Einfluss auf Temozolomid-Metabolismus und -Ausscheidung und vermag möglicherweise auf diesem Weg die Bioverfügbarkeit von Temozolomid zu erhöhen. Außerdem besitzt Valproat eine intrinsische antitumoröse Aktivität durch seine die Histon-Deacetylase hemmende Eigenschaften, welche Zelldifferenzierung, Wachstumsarrest und Apoptoseinduktion befördern könnten.

Die Autoren interpretieren ihre eigene Beobachtung mit Zurückhaltung und weisen darauf hin, dass es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse einer großen Patientenpopulation handelt, deren antiepileptische Medikation regional unterschiedlich und im Rahmen des Studienprotokolls nicht vorgeschrieben war.

Kommentar: Die vorliegende Arbeit besitzt in mehrfacher Hinsicht Bedeutung: (1) Sie zeigt, dass bei der Chemotherapie von Gliomen Medikamen-teraktionen zu berücksichtigen sind, insbesondere bei der Gabe von Antiepileptika. Die Kenntnis dieser Wechselwirkungen hat Bedeutung bei der Überwachung chemotherapieinduzierter Myelotoxizität und bei der Interpretation des Therapieerfolges. (2) Mögliche „intrinsische antitumoröse Eigenschaften“ von in der Neuroonkologie eingesetzten Antiepileptika sind es Wert, wissenschaftlich weiter untersucht zu werden. (3) Der Einsatz von Antiepileptika in der (Neuro-)Onkologie ist bei der Stratifizierung innerhalb von prospektiven, randomisierten Therapiestudien wichtig.

Uwe Schlegel, Bochum