



© Dr. Matthias Eberhardt / Arteria Photography

Bei Tumoren des zentralen Nervensystems sind Patienten oft doppelt betroffen – durch die Tumorerkrankung und durch neurologisch-psychiatrische Veränderungen.

Supportivtherapie in der Neuroonkologie

Spezielle Anforderungen bei einer speziellen Erkrankung

HERWIG STRIK

Neuroonkologische Erkrankungen unterscheiden sich von allgemeinonkologischen in wesentlichen klinischen und therapeutischen Aspekten. Eine gute Kenntnis der Krankheitsverläufe und Nebenwirkungen der Behandlungen sowie ein enger Kontakt zu Patienten und ihren Angehörigen kann das Ausmaß der Belastung erheblich verringern.

Primäre Tumoren des zentralen Nervensystems machen nur etwa 1 % aller Krebserkrankungen aus. Allerdings sind sie für ca. 2 % der jährlichen Todesfälle an Krebs verantwortlich. Neben den allgemeinen Faktoren einer Krebserkrankung und ihrer Behandlung sind es Symptome wie z. B. Psychosyn-drome oder eine symptomatische Epilepsie, die betroffene Patienten und ihre Angehörigen zusätzlich belasten [1, 2]. Da die häufigsten hirneigenen Tumoren, die malignen Gliome, weiterhin nicht heilbar sind, wird oft die Auffassung ver-

treten, dass in diesem Bereich in den letzten Jahren kein therapeutischer Fortschritt erzielt wurde. Dabei wird übersehen, dass durch die Einführung gut wirksamer und verträglicher oraler Chemotherapeutika die Rate von Langzeitüberlebenden um das 2,5-fache gesteigert werden konnte. Mittlerweile leben 10 % der Glioblastompatienten länger als fünf Jahre [3]. Da diese Patienten im Prinzip über mehrere Jahre bei gutem und stabilem Allgemeinzustand den Alltag bewältigen können, treten Langzeitprobleme der Erkrankung um so mehr

in den Vordergrund: symptomatische Epilepsien und reaktive Depressionen, aber auch Nebenwirkungen der tumorspezifischen oder supportiven Therapie. Deshalb ist eine genaue Kenntnis der spezifischen Probleme und ihrer Behandlungsmöglichkeiten erforderlich, um eine bestmögliche Lebensqualität für die Patienten zu erreichen.

Differenzialdiagnostik

Bei der Bewertung neu auftretender Symptome muss stets vorab die Differenzierung zwischen direkt tumorasso-

Tabelle 1

| Übersicht über wesentliche Aspekte in der neuroonkologischen Supportivtherapie | |
|--|---|
| Allgemeine Hinweise | Zentral wirksame Substanzen wegen vorgeschädigtem Gehirn vorsichtig dosieren Senkung der Krampfschwelle beachten |
| Epilepsitherapie | Nicht enzyminduzierende Antiepileptika bevorzugen |
| Hirnödembehandlung | Kortikosteroide so kurz und so niedrig dosiert wie möglich Cushing-Syndrom ist sichtbar, Steroidmyopathie und psychische Veränderungen nicht! Ggf. Umstellung von Dexamethason auf Prednisolon oder Methylprednisolon |
| Sozialmedizin und psychische Führung | Hilfsmittelversorgung veranlassen (z. B. Sprunggelenkstabilisierung bei Hemiparesen) Sozialmedizinische Beratung hinsichtlich Krankengeld, Rente, Pflegestufe Auf Nachfrage ehrliche Informationen über Symptome in der Terminalphase Niedrigschwellig psychoonkologische Anbindung für Patienten und Angehörige |

zierten, im weiteren Sinne paraneoplastischen, therapieassoziierten, iatrogenen Symptomen und unabhängigen Begleiterkrankungen vorgenommen werden. So kann eine psychomotorische Verlangsamung sowohl durch direkte Tumormwirkung als auch durch eine reaktive Depression verursacht werden. Auch muss eine rezidivierende Hypästhesie der Hand nicht vom Tumor oder durch fokale Anfälle verursacht sein, sondern kann auch Ausdruck eines begleitenden Karpaltunnelsyndroms sein. Im Zweifel kann ein Therapieversuch mit Kortikosteroiden zur differenzialdiagnostischen Abschätzung durchgeführt werden. Wichtig ist, stets verschiedene Differenzialdiagnosen zu erwägen und sorgfältig abzuklären, bevor eine entsprechende Einschätzung und Therapie erfolgt, bzw. bei unerwartetem Ausbleiben eines Behandlungserfolges die diagnostische Einschätzung zu überprüfen. Bei multifokalen Symptomen muss die Möglichkeit einer Meningeosis neoplastica oder eines interkurrenten Infekts wie z. B. einer Zoster Meningitis in Betracht gezogen und eine qualifizierte Liquordiagnostik durchgeführt werden.

Allgemeine Therapieprinzipien in der Neuroonkologie

Bei den meisten neuroonkologischen Erkrankungen ist das Gehirn primär oder sekundär von der Tumorerkrankung betroffen. Zu der vom Tumor hervorgerufenen Schädigung kommt die Belastung durch die tumorspezifische Strahlen- und Chemotherapie sowie zentral wirksame Begleitmedikamente wie Kortikosteroide oder Psychopharmaka. Da-

durch ergibt sich eine meist ausgeprägtere Empfindlichkeit auf zentral wirksame Medikamente wie Antiepileptika oder Antidepressiva. Dies äußert sich z. B. in einer vermehrten sedierenden Wirkung, sodass die Substanzen häufig etwas niedriger dosiert werden müssen als bei Patienten mit organisch gesunden Gehirnen. Zudem muss bei Patienten mit vorgeschädigtem Gehirn eine mögliche Senkung der sog. Krampfschwelle beachtet werden. So können trizyklische Antidepressiva, typische Neuroleptika wie z. B. Haloperidol, Tramadol, aber auch Pirenzepin das Risiko epileptischer Anfälle steigern (Tab. 1). Auch wenn dieser Effekt meist nicht ausgeprägt ist, sollte er bekannt sein und die Medikation bei schwer einstellbaren Epilepsien auf solche Effekte überprüft werden.

Symptomatische Epilepsie

Epileptische Anfälle treten bei 40–70 % aller Gliompatienten und bei 8–50 % aller Patienten mit zerebralen Metastasen auf [4]. Eine größere Anfallswahrscheinlichkeit besteht bei niedrigmalignen Astrozytomen oder Oligodendrogliomen, während Glioblastome etwas seltener mit Anfällen vergesellschaftet sind. Auch Tumorprogression, Kortextbeteiligung, supratentorielle Lage und multiple Läsionen sind Risikofaktoren für eine symptomatische Epilepsie. Dennoch gibt es immer wieder auch Patienten, die während des gesamten Krankheitsverlaufes keine Anfälle erleiden.

Übereinstimmend wird empfohlen, eine Behandlung nur einzuleiten, wenn ein epileptischer Anfall aufgetreten ist [4]. Für eine prophylaktische Behand-

TARGIN® ENTHÄLT EIN OPIOID. TARGIN® 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg Retardtabletten. Wirkstoffe: Oxycodonhydrochlorid, Naloxonhydrochlorid. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Retardtablette TARGIN® 5 mg/2,5 mg enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 4,5 mg Oxycodon und 2,73 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entspr. 2,5 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 2,25 mg Naloxon. 1 Retardtablette TARGIN® 10 mg/5 mg enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 9,0 mg Oxycodon und 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entspr. 5,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 4,5 mg Naloxon. 1 Retardtablette TARGIN® 20 mg/10 mg enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 18,0 mg Oxycodon und 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entspr. 10,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 9,0 mg Naloxon. 1 Retardtablette TARGIN® 40 mg/20 mg enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entspr. 36,0 mg Oxycodon und 21,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entspr. 20,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 18,0 mg Naloxon. Sonstige Bestandteile: Ethylcellulose, Stearylalkohol, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titanoxid (E171). Zusätzlich für TARGIN® 5 mg/2,5 mg: Hyprolose, Brillianblau FCF, Aluminiumsulfat (E133). Zusätzlich für TARGIN® 10 mg/5 mg: Povidon K30. Zusätzlich für TARGIN® 20 mg/10 mg: Povidon K30, Eisen(III)-oxid (E172). Zusätzlich für TARGIN® 40 mg/20 mg: Povidon K30, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können. Der Opioidantagonist Naloxon ist in TARGIN® enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile und jegliche Situationen, in denen Opiode kontraindiziert sind, schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, schweres Bronchialasthma, nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus, mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung. **Nur unter besonderer Vorsicht anwenden bei** älteren oder geschwächten Patienten, Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörungen, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Myxödem, Hypothyreose, Addisonischer Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose, Cholelithiasis, Prostatahyperplasie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herz Kreislaufkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen, Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen. Eine Anwendung bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion wird aufgrund fehlender klinischer Erfahrungen nicht empfohlen. Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Die Gabe von TARGIN® wird präoperativ und während der ersten 12 - 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten TARGIN® Retardtabletten nicht einnehmen. TARGIN® sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus oder das Neugeborene eindeutig überwiegt. Während einer Behandlung mit TARGIN® sollte das Stillen unterbrochen oder abgestellt werden. **Nebenwirkungen: Erkrankungen des Immunsystems: Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen. **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Häufig:** Appetitabnahme bis zum Appetitverlust. **Psychiatrische Erkrankungen: Häufig:** Schläfrigkeit. **Gelegentlich:** Unruhe, Denkstörung, Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, Nervosität. **Nicht bekannt:** euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume. **Erkrankungen des Nervensystems: Häufig:** Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz. **Gelegentlich:** Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor. **Nicht bekannt:** Parästhesien, Siderung. **Augenerkrankungen: Gelegentlich:** Sehstörungen. **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Häufig:** Vertigo. **Herz-Kreislauferkrankungen: Gelegentlich:** Angina pectoris insbes. bei Pat. mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit, Palpitationen. **Selten:** Tachykardie. **Gefäß-Erkrankungen: Häufig:** Herz-Kreislauferkrankungen. **Gelegentlich:** Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gelegentlich:** Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten. **Selten:** Gähnen. **Nicht bekannt:** Atemdepression. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Häufig:** Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz. **Gelegentlich:** aufgetriebener Bauch. **Selten:** Zahnerkrankungen. **Nicht bekannt:** Aufstoßen. **Leber- und Gallenerkrankungen: Gelegentlich:** Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Nicht bekannt:** Erektionsstörungen. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufig:** Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis. **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-Erkrankungen: Gelegentlich:** Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie. **Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Gelegentlich:** Harnrang. **Nicht bekannt:** Harnretention. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Häufig:** Schwächezustände (Asthenie). **Gelegentlich:** Arzneimittelzugesyndrom, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Gewichtsabnahme. **Selten:** Gewichtszunahme. **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Gelegentlich:** Verletzungen durch Unfälle. **Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:** Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonhydrochlorid Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus und Spasmen der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen. **Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Selten:** Herpes simplex. **Erkrankungen des Immunsystems: Nicht bekannt:** Anaphylaktische Reaktionen. **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gelegentlich:** Dehydratation. **Selten:** Appetitsteigerung. **Psychiatrische Erkrankungen: Häufig:** Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität. **Gelegentlich:** Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisation), verminderte Libido, psychische Arzneimittelabhängigkeit. **Erkrankungen des Nervensystems: Gelegentlich:** Konzentrationsstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen. **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Gelegentlich:** Hörstörungen. **Gefäß-Erkrankungen: Gelegentlich:** Vasodilatation. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gelegentlich:** Dysphonie. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Häufig:** Schluckauf. **Gelegentlich:** Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis. **Selten:** Melaena, Zahnfleischbluten. **Leber- und Gallenerkrankungen: Nicht bekannt:** Cholestase. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Gelegentlich:** Trockene Haut. **Selten:** Urtikaria. **Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Häufig:** Dysurie. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Nicht bekannt:** Amenorrhoe. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gelegentlich:** Ödeme, Durst, Toleranz. Hinweis: Reaktionsvermögen kann beeinträchtigt werden (Straßenverkehr!). Abhängigkeit kann sich entwickeln. Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol vermeiden. **Mundipharma GmbH, 65549 Limburg (Lahn), 01-13**

Quellen: Schutter U. et al. (2010): Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 26 (6): 1377-1387. Schutter U. & Meyer C. (2009): Efficacy and tolerability of prolonged release oxycodone/naloxone. *Eur J Pain* 13 (1): S208. Clemens K. E. & Mikus G. (2010): Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin Pharmacother* 11 (2): 297-310. Tarau L. (2011): Efficacy and tolerability of oxycodone/naloxone PR in patients pretreated with fentanyl patches. *Eur J Pain (Suppl 5)*: 179. Hesselbarth S. (2011): Efficacy of pain therapy in patients treated with oxycodone/naloxone PR or other strong opioids. *Eur J Pain (Suppl 5)*: 179. Löwenstein O. (2011): Mehr Lebensqualität durch starke Wirksamkeit und überlegene Verträglichkeit für Patienten bei Behandlung mit Oxycodon/Naloxon im Vergleich zu anderen starken Opioiden. *Deutscher Schmerzkongress*: P 10.11. Mundipharma data on file.

lung gibt es selbst bei Risikokonstellationen keinen klaren Konsens. Bei der Auswahl von Antiepileptika sollte neben dem Nebenwirkungsprofil beachtet werden, ob es sich um enzyminduzierende, -inhibierende oder neutrale Substanzen handelt (**Tab. 2**) [4]. Die älteren Antiepileptika wie Carbamazepin oder Phenytoin gehören zu den enzyminduzierenden Antiepileptika. Neben einem allgemein größeren Nebenwirkungspotenzial dieser Substanzen wird angenommen, dass verabreichte Chemotherapeutika aufgrund der Enzyminduktion rascher abgebaut werden und somit weniger effektiv sind. Darauf weisen auch einzelne Arbeiten hin, die eine verbesserte Überlebensrate unter nicht enzyminduzierenden Antiepileptika gefunden haben [5]. Zudem zeigte eine Auswertung aus dem deutschen Gliomnetz, dass eine Behandlung mit dem enzyminhibierenden (und HDAC-inhibierenden) Valproat mit einem besseren Überleben assoziiert war [6].

Am besten eingeführt sind Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Pregabalin und Gabapentin. Neuere und damit noch wenig eingesetzte Substanzen sind Lacosamid und Zonisamid. Die antiepileptische Potenz von Gabapentin und Pregabalin ist geringer als bei den anderen Substanzen. Dafür besitzen diese beiden Präparate zusätzlich eine analgetische Wirkung, die ausgenutzt werden kann (**Tab. 3**). Pregabalin hat zusätzlich einen milden anxiolytischen Effekt, der gerade bei Tumorpatienten wertvoll sein kann. Einen stimmungsstabilisierenden Effekt besitzt Valproinsäure, die als Enzyminhibitor eine Sonderstellung einnimmt. Auf eine mögliche verstärkende Wirkung der Chemotherapie wurde bereits hingewiesen. Gleichzeitig muss aber auch eine zusätzliche Myelosuppression beachtet werden. Topiramamat kann ängstlich-agitierte Zustände mit vermehrter Reizbarkeit sowie Gewichtsabnahme hervorrufen. Auch Levetiracetam, das in den letzten Jahren aufgrund seines relativ günstigen Nebenwirkungsprofils breite Anwendung findet, kann sedierend wirken und depressive, sehr selten auch agitierte Zustände hervorrufen. Der Zusammenhang mit der Medikation sollte nicht verkannt werden. Relativ unproblematisch ist in dieser Hinsicht Lamotrigin, das bei guter Verträglichkeit eine gute antiepileptische Potenz aufweist. Hinderlich im klinischen Alltag ist lediglich die relativ lange Aufdosierungsphase wegen der Gefahr ernsthafter, aber seltener dermatologischer Nebenwirkungen. Diese Phase kann allerdings meist gut überbrückt werden, z. B. durch niedrigdosierte Benzodiazepine wie z. B. Lorazepam. Die Expidet-Formulierung von Lorazepam hat im Übrigen den großen Vorteil, auch bei Schluckstörungen und somit auch in der Terminalphase einsetzbar zu sein, meist in einer Dosierung von 3-mal 1 mg. Für die Durchbrechung akuter Anfälle stehen seit kurzer Zeit Midazolam-Fertigspritzen zur Verfügung – auch wenn die Zulassung bislang nur für Kinder besteht.

Tabelle 2

Interaktionspotenz wichtiger Antiepileptika (Übersicht)

| | |
|------------------------|---------------|
| Enzyminduzierend | Carbamazepin |
| | Oxcarbazepin |
| | Phenytoin |
| Nicht enzyminduzierend | Levetiracetam |
| | Lamotrigin |
| | Topiramamat |
| | Gabapentin |
| | Pregabalin |
| | Lacosamid |
| | Zonisamid |
| Enzyminhibierend | Valproinsäure |

Hirnödem
Unter einem milder oder stärker ausgeprägten Hirnödem leidet der größere Teil der Patienten mit primären oder metastatischen Hirntumoren. Da es sich um ein gemischt vasogenes und zytotoxisches Ödem handelt, sind sowohl Kortikosteroide als auch Osmotherapeutika therapeutisch nutzbar [7]. Allerdings werden mittlerweile meist nur Kortiko-

steroide verwendet. Insbesondere Dexamethason wird sehr verbreitet eingesetzt wegen seiner fehlenden mineralokortikoiden Wirkung. Dabei kann durchaus ein milder antiemetischer, analgetischer und gelegentlich auch euphorisierender Effekt der Kortikoide genutzt werden. Dem gegenüber steht allerdings eine ganze Reihe von Nebenwirkungen, sowohl bei kurzzeitiger, vor allem aber bei langfristiger Anwendung. Gewichtszunahme mit Stammfettsucht und Cushing-Fazies, diabetische Stoffwechsellage, periphere Ödeme, Hautveränderungen und das Risiko von tiefen Beinvenenthrombosen und Magenulzera sind den meisten Kollegen bekannt. Weniger bekannt sind Nervosität und Schlafstörungen, wegen denen eine abendliche Dosierung möglichst unterbleiben sollte. Auch psychotische oder depressive Symptome werden kaum mit einer Steroidmedikation in Verbindung gebracht. Gravierende Ausmaße kann eine Steroidmyopathie annehmen, die zu einer ausgeprägten, proximal betonten Schwäche und Muskelatrophie vor allem an den Beinen führt [7]. Selbst wenn Patienten dadurch in ihrer Gehfähigkeit stark eingeschränkt sind, wird diese Nebenwirkung nur selten erkannt.

Der erste Fehler in der Behandlung mit Kortikosteroiden besteht in der Sorge, auf diese Medikation auch langfristig nicht verzichten zu können. Dadurch wird häufig zu hoch dosiert und zu lange behandelt [2]. Zudem wird zu einseitig und fast ausschließlich Dexamethason eingesetzt, obwohl es nicht weniger Nebenwirkungen hat als Prednison oder Prednisolon und häufiger eine Steroidmyopathie verursachen soll.

Im klinischen Alltag hat es sich bewährt, anhand der bildgebenden Diagnostik grob abzuschätzen, ob ein Stero-

Tabelle 3

Begleitwirkungen von Antiepileptika (Auswahl). Übersicht in [4]

| | |
|---------------|---|
| Gabapentin | Analgesie |
| Pregabalin | Analgesie, Anxiolyse |
| Levetiracetam | Depression/Suizidalität, Nervosität |
| Valproinsäure | Stimmungsstabilisierung, Gewichtszunahme, Myelosuppression, Verstärkung von Chemotherapie |
| Topiramamat | Nervosität, Aggressivität, Gewichtsabnahme |
| Lamotrigin | Stimmungsstabilisierung; Hautveränderungen – Stevens-Johnson-Syndrom (langsam aufdosieren!) |

Tabelle 4

| Häufig verwendete Substanzen mit prokonvulsiver Potenz (Auswahl) | |
|--|--|
| Antidepressiva | V. a. trizyklische Antidepressiva, z. B. Amitriptylin, Doxepin |
| Neuroleptika | V. a. typische Neuroleptika, z. B. Haloperidol, Melperon |
| Antiemetika | Pirenzepin |
| Analgetika | Tramadol |
| Antibiotika | Penicillinderivate |
| Zytostatika | Cisplatin, Fluorouracil |

Tabelle 5

| Substanzen in der Neuroonkologie, die psychotische Symptome auslösen können | |
|---|---------------------------------|
| Antiepileptika | Topiramat, Levetiracetam |
| Kortikosteroide | z. B. Dexamethason, Prednisolon |
| Antibiotika | Gyrasehemmer, z. B. Ofloxacin |

idbedarf besteht. Sofern kein ausgeprägtes Ödem mit erkennbarer Mittellinienverlagerung erkennbar ist, kann häufig wenige Tage nach einer Operation oder zum Ende der Strahlentherapie von der meist verabreichten Dosis von 3-mal 4 mg in Abständen von drei Tagen um jeweils 4 mg reduziert werden, wobei zunächst auf die abendliche und dann auf die Mittagsdosis verzichtet werden sollte. Die lange Halbwertszeit der antiödematösen Wirkung macht auch eine tägliche Einmaldosis möglich [2]. Ab einer Dosis von 4 mg täglich sollte dann nur noch wöchentlich um jeweils 2 mg reduziert werden. Falls eine klinische Verschlechterung eintritt, äußert sich dies häufig erst nach 3–4 Tagen mit z. B. Kopfschmerz, Müdigkeit, psychomotorischer Verlangsamung oder Verstärkung fokaler Symptome wie Koordinationsstörungen, Hemiparesen oder aphasischen Störungen. Dem kann mit einer Steigerung auf eine Tagesdosis von 8–12 mg für drei Tage entgegengewirkt und die Dosis dann auf die zuletzt gut vertragene Höhe reduziert werden. Bei Verdacht auf spezifische Nebenwirkungen von Dexamethason wie eine Steroidmyopathie sollte auf Prednisolon oder Methylprednisolon umgestellt werden in einem Dosisverhältnis Dexamethason zu (Methyl-) Prednisolon von 1 : 5. Bei Stabilisierung der Erkrankung sollte immer wieder, im Abstand von 1–2 Monaten, ein Reduktionsversuch unternommen werden. Sofern eine Dauermedika-

tion mit Kortikosteroiden nicht vermieden werden kann, darf neben dem Magenschutz ab einer Behandlungsdauer von ca. vier Wochen auf keinen Fall die Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D, Calcium und nach 2–3 Monaten auch mit Bisphosphonaten wie z. B. Alendronsäure vergessen werden.

Nicht vergessen werden sollte auch die Möglichkeit, mit einem zusätzlichen Einsatz von Osmotherapeutika Kortikosteroide einsparen zu können. So ist eine orale Gabe von Glycerolsaft in einer Konzentration von 85 % gut wirksam mit einer Dosierung von 3-mal 20 bis 4-mal 40 ml täglich [7]. Dabei sollte bei der höheren Dosierung regelmäßig die Serum-Osmolalität gemessen werden. Der unangenehm süßliche Geschmack kann durch Verdünnung mit Zitronen- oder Orangensaft abgemildert werden. Das in Selbsthilfegruppen gerne propagierte H15/ Boswellia/ Weihrauch hat in hoher Dosierung ebenfalls einen antiödematösen Effekt, der nach eigenen sporadischen Erfahrungen allerdings nur milde ist. Zudem wird die Behandlung nicht von den Krankenkassen übernommen.

Schmerzbehandlung

Zur Überraschung vieler allgemeinonkologisch tätiger Kollegen stehen Schmerzen, auch Kopfschmerzen, bei neuroonkologischen Patienten häufig nicht im Vordergrund. Ein Bedarf für eine Opioidmedikation ergibt sich deshalb meist nicht. Häufig sind nichtsteroidale Anti-

phlogistika ausreichend [2, 7]. Wenn Kopfschmerzen in Verbindung mit einer Hirndrucksymptomatik stehen ist ggf. eine Dauermedikation mit Kortikosteroiden nicht zu vermeiden. Dann sollte die Dosis jedoch so gering gehalten werden wie vom Patienten toleriert.

Beachtet werden sollte, dass für eine dauerhafte Schmerztherapie auch die milde analgetische Potenz von Antiepileptika, Antidepressiva oder Neuroleptika genutzt werden kann. Zu nennen sind hier insbesondere Gabapentin und Pregabalin. Dabei kann auch die milde anxiolytische Wirkung von Pregabalin vorteilhaft sein.

Bei metastasierten systemischen Tumoren oder einer Meningeosis neoplastica kann es jedoch durchaus zu vergleichbaren Schmerzzuständen kommen wie in der allgemeinen Onkologie. In diesem Fall muss die übliche analgetische Stufentherapie unter zügiger Verwendung von Opioiden erfolgen, zu der es ausreichend exzellente Literatur gibt. Die Opiode sollten wie oben beschrieben aufgrund der ggf. stärker sedierenden Wirkung bei vorgeschädigtem Gehirn vorsichtiger dosiert werden.

Depressive Symptome

Bei einer von unserer Klinik aktuell durchgeführten Befragung schätzten palliativmedizinisch tätige Kollegen die Häufigkeit depressiver Verstimmungen im Krankheitsverlauf auf 30–50 % [8]. Dies korreliert gut mit Daten aus der Literatur und weist darauf hin, dass traurige Verstimmung bei neuroonkologischen Patienten eher häufiger ist als bei allgemeinonkologisch Kranken [1]. Die Behandlung depressiver Symptome unterscheidet sich nicht prinzipiell von der Therapie endogener Depressionen. Benzodiazepine taugen nicht zur Langzeitbehandlung. Sie sind aber hervorragend geeignet zur Akutentlastung bei schwerer Depression mit agitiert-ängstlicher Ausprägung oder Suizidalität und zur zeitlichen Überbrückung bis zum Wirkeintritt der Antidepressiva. Diese benötigen 2–4 Wochen bis zum Einsetzen der stimmungsaufhellenden Wirkung. Auf die leichte epileptogene Wirkung trizyklischer Antidepressiva wie Amitriptylin oder Doxepin wurde bereits hingewiesen (s. a. Tab. 4). Dagegen kann bei

Schlafstörungen die sedierende und schlafanstoßende Wirkung von Antidepressiva wie Mirtazapin genutzt werden. Bei antriebssteigernden Antidepressiva muss unbedingt beachtet werden, dass eine mögliche Suizidalität verstärkt werden kann, da die Antriebssteigerung deutlich vor der Stimmungsaufhellung eintritt, womit eine sensible Zeitspanne entsteht, in der ein Entschluss zum Suizid möglicherweise umgesetzt wird. Doch auch davon abgesehen kann eine Antriebssteigerung durchaus eher in Nervosität und Angst resultieren, sodass Antidepressiva wie z. B. das häufig eingesetzte Citalopram wieder abgesetzt werden müssen. Allgemein sei hier noch daran erinnert, dass suizidale Gedanken oder sogar Pläne beim geringsten Verdacht auf eine ausgeprägte Depression aktiv angesprochen werden müssen und eine verbindliche Vereinbarung zur Unterlassung getroffen werden muss.

Wahnhaftige Symptome

Wahnhaftige Symptome sind glücklicherweise nicht häufig in der Neuroonkologie, treten aber durchaus gelegentlich auf und sollten schon in einer frühen Phase erkannt werden. Oft begleitet von einer Orientierungs- und Gedächtnisstörung, äußern sich psychotische Symptome anfänglich meist in einem inadäquaten Misstrauen gegenüber pflegenden Angehörigen und dem behandelnden medizinischen Personal. Erkennbar ist oft bereits eine unangemessene emotionale Kälte und Unerreichbarkeit für Argumente.

Vor Einleitung einer medikamentösen antipsychotischen Behandlung sollte stets die Medikation sorgfältig auf mögliche Auslöser geprüft werden. So können, wie bereits erwähnt, Kortikosteroide, Antiepileptika wie Levetiracetam, Topiramate, aber auch Antibiotika (Gyraschemmer, wie Ofloxacin) wahnhaftige Symptome oder auch nur Nervosität und Aggressivität verursachen (Tab. 5).

Sofern die Symptome mit einem gestörten Tag-Nacht-Rhythmus verbunden sind, kann mit den klassischen niederpotenten Neuroleptika wie Melperon (Anfangsdosis 25–50 mg zur Nacht) oder Pipamperon (20–40 mg) behandelt werden. Die psychotischen Symptome selbst sprechen oft bereits auf niedrige

Dosen hochpotenter Neuroleptika wie Haloperidol 3-mal 0,5 mg bis 3-mal 1 mg gut an, sodass auch die Senkung der Krampfschwelle sich in der täglichen Praxis nicht auswirkt. Alternativ können natürlich moderne, atypische Neuroleptika eingesetzt werden, wie z. B. Quetiapin, wegen der leicht sedierenden Wirkung am günstigsten mit einer höheren abendlichen Dosis.

Psychoonkologie und Sozialmedizin

Ein wesentlicher entlastender Faktor zur Reduktion der psychischen Belastung ist die ausführliche Information der betroffenen Patienten und Angehörigen über Art, Verlauf und Prognose der Erkrankung. Ausführlichere Informationen über die Erkrankung, ihre Prognose, zu erwartende Symptome und unterstützende Angebote gehören zu den am häufigsten angegebenen Bedürfnissen bei betroffenen Patienten und ihren Angehörigen [1, 9]. Detaillierte Informationen zur Prognose und den zu erwartenden Symptomen müssen nicht gleich zu Beginn der Erkrankung mitgeteilt, sollten aber bei konkreter Nachfrage nicht vorenthalten werden. Die Erfahrung zeigt immer wieder, dass Patienten und Angehörige mit der bitteren Wahrheit besser umgehen können als mit der Ungewissheit über ihr weiteres Schicksal. Neben Informationen über den zu erwartenden zeitlichen Verlauf sollten auf Nachfrage auch Hinweise auf zu erwartende Krankheitssymptome gegeben werden, da dies für medizinische Laien in keiner Weise abschätzbar ist. Auch hier zeigt die Erfahrung, dass konkrete Informationen (Verstärkung bereits bekannter neurologischer Ausfälle, Häufung epileptischer Anfälle, Rollstuhlspflichtigkeit, zunehmende Bewusstseinsstörung) von den Betroffenen besser verarbeitet werden können als alles, was ihre Phantasie sich darüber hinaus noch ausmalt.

Literatur

1. Ford E et al. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. *Neuro Oncol.* 2012;14(4):392-404.
2. Oberndorfer S, Lahrmann H. Supportive Therapie und Palliativmedizin bei Patienten mit malignen Gliomen. *Wien Med Wochenschr.* 2006;156(11-12):364-8.

3. Stupp R et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66.
4. Reif P, Strik H, Rosenow F. Therapeutisches Management bei Patienten mit tumorassoziierter Epilepsie. *Z Epileptol.* 2012;25(2):104-13.
5. Oberndorfer S et al. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol.* 2005;72(3):255-60.
6. Weller M et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 2011;77(12):1156-64.
7. Grisold W et al. Supportive Therapie. In: Grisold W, Krauseneck P, Mueller B (Hrsg.). *Praktische Neuroonkologie.* Wien, New York:Springer; 2000. Seiten 198-230.
8. Heilmann E et al. Symptoms and needs of neurooncological palliative care patients – the physicians' perspective. *Onkologie.* 2013;36(suppl 3):11A,22.
9. Moore G et al. Palliative and supportive care needs of patients with high-grade glioma and their carers: A systematic review of qualitative literature. *Patient Educ Couns.* 2013;91(2):141-53.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. med. Herwig Strik
Klinik für Neurologie
Philipps Universität und UKGM
Baldinger Strasse
35043 Marburg
E mail: strik@med.uni-marburg.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS).
ASORS im Internet: www.asors.de



Weitere Infos auf
springermedizin.de

Dossier „Supportivtherapie bei malignen Tumoren“
Dank moderner supportiver Maßnahmen lassen sich nicht nur Nebenwirkungen deutlich reduzieren - auch die Lebensqualität kann oft gezielt verbessert werden. Welche Möglichkeiten es hierfür gibt, lesen Sie in unserem Dossier

www.springermedizin.de/396458