

# Pädiatrische Epilepsien: Neue Therapien – bessere Behandlung?

Bei manchen Epilepsien sind anfallssuppressive Medikamente der ersten Generation immer noch die Option der ersten Wahl. Mit neueren Medikamenten kann die Behandlung jedoch meist besser auf die Patienten abgestimmt werden. Neben neuen Substanzen werden derzeit auch vorhandene Wirkstoffe zur Behandlung von Epilepsie untersucht, und durch die Identifizierung Epilepsie-assoziiierter Gene ist bei einigen Patienten eine zielgerichtete Therapie möglich.

Von Andrea Rüeegger

**F**rüher war die Behandlung von Epilepsie einfach – die Auswahl an anfallssuppressiven Medikamenten (antiseizure medication: ASM) war gering, die Epilepsiechirurgie war noch in den Kinderschuhen und die Ätiologie der Epilepsie war meist unklar. Die Medikamente verursachten jedoch oft schwere Nebenwirkungen und zeigten bei einem Drittel der Epilepsiepatienten eine ungenügende Wirkung (1). Im Lauf der Zeit wurden die Epilepsien besser klassifiziert. Sie umfassen eine grosse heterogene Gruppe, die durch verschiedene Anfallstypen, Epilepsieformen und Epilepsiesyndrome charakterisiert sind. Die genaue Epilepsiediagnose, die Erfassung von Komorbiditäten sowie die Identifikation der Ätiologie erlauben eine gezieltere Behandlung der Epilepsiepatienten (2). Seit der Entdeckung von Kaliumbromid im späten 19. Jahrhundert hat die Entwicklung und Einführung von neuen ASM exponentiell zugenommen (3). So erschienen nach 1912 zuerst Phenobarbital, später Barbiturate, Benzodiazepine, Carbamazepin, Ethosuximid, Phenytoin und Valproat. All diese Medikamente werden zur ersten Generation der ASM gezählt, diejenigen die nach 1989 eingeführt wurden, werden generell ASM der zweiten Generation genannt (3). Ziele der neueren Medikamente waren es, Wirkungs-Nebenwirkungsprofil, Pharmakokinetik und Medikamenteninteraktionen zu verbessern (4). Obwohl ASM der ersten Generation wie Carbamazepin oder Valproat immer noch Therapien der ersten Wahl bei gewissen Epilepsien sind, kann die Behandlung mit den neueren Medikamenten besser auf einen Patienten abgestimmt werden. Dennoch bleibt die Therapie von pädiatrischen Epilepsien eine grosse Herausforderung.

Dies gilt insbesondere für Kinder mit einer Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathie (developmental and epileptic encephalopathy – DEE), die mit einer schweren, meist therapierefraktären Epilepsie einhergeht (5). Fortschritte in der Genetik haben nicht nur zur Identifizierung von mehreren hundert epilepsieassoziierten Genen geführt, sondern auch zu neuen Therapiestrategien (Abbildung 1).

Neben der Entwicklung von neuen Wirkmechanismen wird versucht, bereits bekannte Wirkstoffe als ASM einzusetzen, sogenanntes «Repurposing of drugs» (6). Ein grosses Interesse liegt auch in der Entwicklung von zielgerichteten Behandlungen, den Präzisionstherapien (Abbildung 2).

Individualisierte Therapien werden umso spezifischer, je besser der zugrunde liegende molekulargenetische Mechanismus angegangen werden kann (1). Im Folgenden werden einige Vertreter dieser neuen Therapiekonzepte beschrieben.

## Neue anfallssuppressive Wirkstoffe Cannabidiol

Die anfallsunterdrückende Wirkung von Cannabidiol (CBD), dem nicht-psychoaktiven Cannabinoid der Hanfpflanze, wird schon seit vielen Jahren beschrieben. Bisher wurde jedoch nur ein Präparat in randomisierten, plazebokontrollierten Studien untersucht. Seit 2021/2022 ist das Cannabidiol-Monopräparat (Epidyolex®) bei epileptischen Anfällen als Zusatztherapie für Patienten mit Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom sowie der tuberösen Sklerose (TSC) ab 2 Jahren zugelassen. Verschiedene Wirkmechanismen werden vermutet, darunter die Veränderung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors 55 (GPR55) sowie der Vanilloid-Typ-1-Kanäle (TRPV1) (6). CBD ist lipophil und zeigt aufgrund der starken Proteinbindung eine tiefe orale Bioverfügbarkeit. Zudem interagiert CBD mit CYP-Enzymen und zeigt einen synergistischen Effekt mit Clobazam, wobei die Serumkonzentration des aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam um bis zu 50 Prozent ansteigen kann (7). In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie bei 120 Patienten mit Dravet-Syndrom (Alter 2,3–18,4 Jahren) konnte bei 43 Pro-

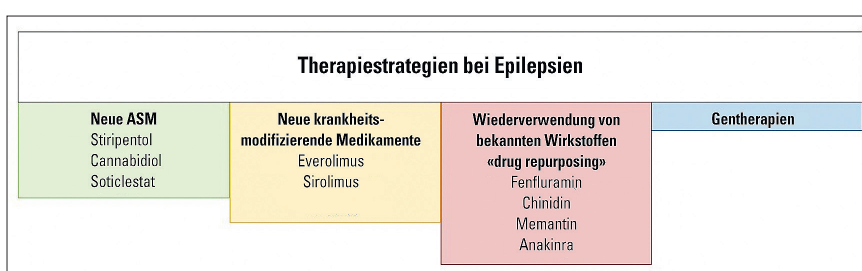


Abbildung 1: Therapiestrategien bei Epilepsien (modifiziert nach Landmark CJ et al. [6])

zent eine Anfallsreduktion  $\geq 50$  Prozent versus 27 Prozent in der Placebogruppe gezeigt werden, 3 Prozent waren anfallsfrei (8). Bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom wurde eine mittlere prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit um rund 40 Prozent in der CBD-Gruppe versus 17 Prozent in der Placebogruppe beobachtet (9, 10). Auch in den Studien mit Patienten mit TSC wurde eine signifikante Anfallsreduktion mit CBD um 48 Prozent versus 27 Prozent in der Placebogruppe beschrieben (11, 12). Die Extensionsstudien bestätigten diese Ergebnisse ohne einen signifikanten Wirkverlust über die Zeit (13). Nebenwirkungen unter CBD wurden bei über 80 Prozent berichtet, wobei diese meist leicht waren und selten zum Absetzen der Therapie führten. Beschrieben sind vor allem Somnolenz, verminderter Appetit und Diarrhoe.

### Stiripentol

Stiripentol (Diacomit®) ist in Kombination mit Valporat und Clobazam zur Behandlung von Patienten mit Dravet-Syndrom zugelassen. Es moduliert die Funktion des  $\gamma$ -Aminobuttersäure-A-Rezeptors (GABA-A) und führt in Kombination mit Clobazam zu einem additiven Effekt (5). Die Wirksamkeit von Stiripentol in Kombination mit Valproat und Clobazam beim Dravet-Syndrom konnte in randomisierten, plazebokontrollierten Studien belegt werden. Stiripentol führte zu einer Anfallsreduktion  $\geq 50$  Prozent bei ungefähr der Hälfte der Patienten und zeigte auch einen Langzeit-Effekt (14).

### Cenobamat

Cenobamat (Ontozry®) ist aktuell zugelassen bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Es reduziert repetitive neuronale Entladungen durch die Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle. Zudem moduliert Cenobamat den GABA-A (15). In randomisierten, plazebokontrollierten Studien wurde eine Anfallsreduktion bei  $> 50$  Prozent der Patienten beschrieben und 28 Prozent waren sogar anfallsfrei (16). Zu beachten ist das Risiko für DRESS (Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), welches durch eine langsame Titration vermieden werden kann (16).

## Nutzung bekannter Wirkstoffe für die Behandlung von Epilepsie (Drug-Repurposing)

### Fenfluramin

Fenfluramin ist ein orales Medikament mit einer modulierenden Wirkung auf den Serotoninstoffwechsel. Zugelassen als Appetitzügler 1973 in Kombination mit einem Amphetamin musste Fenfluramin 1997 wieder vom Markt genommen werden wegen kardialer Nebenwirkungen (17). Später wurde Fenfluramin tief dosiert als anfallssuppressives Medikament beim Dravet-Syndrom wiederentdeckt und führte zu randomisierten, plazebokontrollierten Studien (18, 19). Die mittlere Anfallsreduktion lag bei 75 Prozent versus 19 Prozent bei Placebo. Negative kardiale Effekte konnten bisher nicht gezeigt werden, dennoch sind vor Beginn der Behandlung sowie auch im weiteren Verlauf regelmässige echokardiographische Untersuchungen empfohlen. Die häufiger auftretende Appetitminderung führte nur selten zum Therapieabbruch. Neben dem Dravet-Syndrom wurde

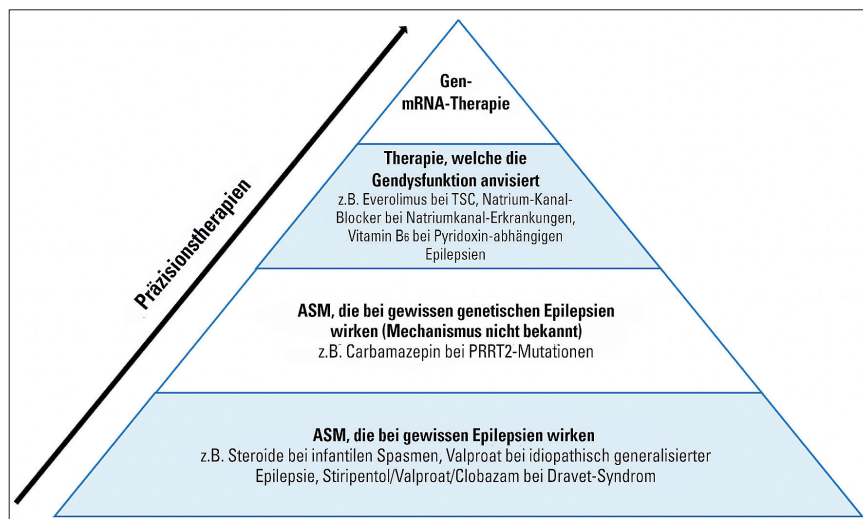


Abbildung 2: Ebenen der zielgerichteten Therapien, (modifiziert nach Byrne S et al. [1])  
TSC: Tuberöse Sklerose Komplex

Fenfluramin auch in einer weiteren randomisierten, plazebokontrollierten Studie beim Lennox-Gastaut-Syndrom untersucht und zeigte eine signifikante Reduktion der Sturzanfälle. Die mittlere Anfallsreduktion lag bei 26,5 Prozent bei 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin, 14,2 Prozent bei 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin und 14,2 Prozent bei Placebo (20). Das Medikament Fintempla® (Fenfluramin) ist in der EU zugelassen als Add-on-Therapie zur Behandlung des Dravet-Syndroms sowie des Lennox-Gastaut-Syndroms ab dem Alter von 2 Jahren. In der Schweiz liegt zurzeit noch keine Zulassung vor.

## «Dennoch bleibt die Therapie von pädiatrischen Epilepsien eine grosse Herausforderung.»

### Chinidin

Chinidin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antiarrhythmika und wird zur Behandlung von verschiedenen Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Aufgrund der hemmenden Wirkung auf Natrium- und Kaliumkanäle wurde es als potenzielles, zielgerichtetes Medikament bei KCNT1-assoziiierter DEE untersucht (21). In vitro konnte gezeigt werden, dass die vermehrte Aktivierung der Kaliumkanäle (gain-of-function) bei KCNT1-Mutationen durch Chinidin blockiert wird. Es folgten Fallberichte von Patienten mit einer signifikanten Anfallsreduktion (22, 23). Allerdings konnten nachfolgende Studien diesen Benefit bei KCNT1-assoziierten Epilepsien nicht einheitlich bestätigen. Eine retrospektive Fallserie zeigte bei 4 von 11 Patienten einen positiven Effekt und in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie wurde kein sicherer Nutzen gezeigt. Zudem kam es bei einigen Patienten zu kardialen Arrhythmien (24, 25).

## Neue krankheitsmodifizierende Medikamente

### Everolimus

Mit Everolimus steht bei Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC) eines der wenigen, bereits verfügbaren krankheitsmodifizierenden Medikamente in der Behandlung von Epilepsie zur Verfügung. In der Schweiz ist Everolimus für TSC-assoziierte therapierefraktäre Epilepsie ab 2 Jahren zugelassen. Everolimus hemmt den bei TSC pathologisch aktivierten mTOR-Signalweg (mammalian target of rapa-

mycin). Die Absorption erfolgt rasch, die maximale Plasma-Konzentration wird nach 1–2 Stunden erreicht. Da Everolimus anfällig für Medikamenteninteraktionen ist, sollte die Serumkonzentration überwacht werden (6). Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie (EXIST-3) untersuchte Everolimus als Zusatztherapie bei TSC mit therapierefraktären epileptischen Anfällen. Insgesamt wurden 366 Patienten im Alter von 2 bis 65 Jahren eingeschlossen. Everolimus zeigte eine Anfallsreduktion  $\geq 50$  Prozent in 28 Prozent (niedriger Zielspiegel) bzw. 40 Prozent (höherer Zielspiegel) sowie eine mittlere prozentuale Anfallsreduktion von 29 Prozent bzw. 40 Prozent (26). Nebenwirkungen wie Stomatitis, Diarrhö, Nasopharyngitis oder Infektionen der oberen Atemwege wurden bei über der Hälfte der Patienten berichtet (26).

### Gentherapien

Grosse Hoffnung wird in die Behandlung von monogenetischen Epilepsien mit Antisense-Oligonukleotiden (ASO) gesetzt. ASO führen zu einer Erhöhung des funktionierenden Proteins durch Modifizierung des mRNA-Transkripts (27). Bei SCN1A-loss-of-function-, SCN8A-gain-of-function- und KCNT1-gain-of-function-Mutationen gibt es bereits erste vielversprechende Resultate (28–30). Klinische Phase-I- und -II-Studien bei Patienten mit Dravet-Syndrom sind unterwegs, um die Sicherheit und Pharmakokinetik von ASO zu untersuchen.

Weitere Ansätze für Gentherapien beinhalten Adenovirus-assoziierte Vektoren, die im Mausmodell beim Dravet-Syndrom und Angelman-Syndrom ermutigende Resultate zeigten (31).

### Zusammenfassung

Seit Einführung der ersten anfallsSuppressiven Medikamente zu Beginn des 20. Jahrhunderts sind viele neue Substanzen entwickelt worden. Obwohl weiterhin ein Drittel der Epilepsiepatienten nicht anfallsfrei ist, kann durch eine genaue Beschreibung der Epilepsie und deren Komorbiditäten die Therapie besser abgestimmt werden. Die neuen Medikamente zeigen insgesamt eine ähnliche Wirksamkeit, führen jedoch meist zu weniger Nebenwirkungen und weniger Medikamenteninteraktionen. Neben neuen Substanzen werden bereits bestehende Wirkstoffe für die Behandlung von Epilepsie untersucht und durch die Identifizierung von vielen Epilepsie-assoziierten Genen ist eine zielgerichtete, teils krankheitsmodifizierende Therapie möglich. Es bleibt die Hoffnung in die genbasierten Therapien, die nicht nur die Anfälle besser kontrollieren, sondern auch die Komorbiditäten positiv beeinflussen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andrea Rüegger  
Oberärztin, EEG/Epilepsie, Neuropädiatrie  
Fachärztin Kinder- und Jugendmedizin,  
Schwerpunkt Neuropädiatrie  
Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung  
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

Interessenlage: Die Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen.

Literatur auf [www.ch-paediatric.ch](http://www.ch-paediatric.ch) abrufbar.

## Referenzen:

2021;30(12):1067-1083.

1. Byrne S et al.: Precision therapy in the genetic epilepsies of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(11):1276-1282.
2. Scheffer IE et al.: ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521.
3. Pearce JMS: Bromide, the first effective antiepileptic agent. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2002;72(3):412.
4. Chen Z et al.: Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2017;75(3):279.
5. Myers KA et al.: Precision Medicine Approaches for Infantile-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;62(1):1-22.
6. Landmark CJ et al.: The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia* 2021;62(4):857-873.
7. Devinsky O et al.: Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(6):531-540.
8. Devinsky O et al.: Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New Engl J Med.* 2017;376(21):2011-2020.
9. Devinsky O et al.: Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut-Syndrome. *New Engl J Med.* 2018;378(20):1888-1897.
10. Thiele EA et al.: Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut-Syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391(10125):1085-1096.
11. Thiele EA et al.: Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Neurol.* 2021;78(3):285-292.
12. Thiele EA et al.: Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia* 2022;63(2):426-439.
13. Szaflarski JP et al.: Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia* 2023;64(3):619-629.
14. Chiron C et al.: Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000;356(9242):1638-1642.
15. Steinhoff BJ.: Cenobamat – eine neue Perspektive für die Epilepsitherapie. *Nervenarzt* 2021;92(2):150-160.
16. Sperling MR et al.: Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia* 2020;61(6):1099-1108.
17. Connolly HM et al.: Valvular Heart Disease Associated with Fenfluramine-Phentermine. *N Engl J Med.* 1997;337(9):581-588.
18. Lagae L et al.: Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;394(10216):2243-2254.
19. Nabbout R et al.: Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens. *JAMA Neurol.* 2020;77(3):300-308.
20. Knupp KG et al.: Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):554-564.
21. Fitzgerald MP et al.: Treatment Responsiveness in KCNT1-Related Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2019;16(3):848-857.
22. Milligan CJ et al.: KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol.* 2014;75(4):581-590.
23. Bearden D et al.: Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol.* 2014;76(3):457-461.
24. Borlot F et al.: KCNT1-related epilepsy: An international multicenter cohort of 27 pediatric cases. *Epilepsia* 2020;61(4):679-692.
25. Mullen SA et al.: Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations. *Neurology* 2018;90(1):e67-e72.
26. French JA et al.: Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388(10056):2153-2163.
27. Knowles JK et al.: Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia* 2022;63(10):2461-2475.
28. Burbano LE et al.: Antisense oligonucleotide therapy for KCNT1 encephalopathy. *JCI Insight* 2022;7(23):e146090.
29. Lenk GM et al.: Scn8a Antisense Oligonucleotide Is Protective in Mouse Models of SCN8A Encephalopathy and Dravet Syndrome. *Ann Neurol.* 2020;87(3):339-346.
30. Han Z et al.: Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Sci Transl Med.* 2020;12(558).
31. Adhikari A et al.: Functional rescue in an Angelman syndrome model following treatment with lentivector transduced hematopoietic stem cells. *Hum Mol Genet.*