

Cenobamat in der Behandlung unkontrollierter fokaler Epilepsien

# Zusatztherapie mit neuem Antikonvulsivum reduziert fokale Anfälle

**Fragestellung:** Ist Cenobamat als Zusatztherapie bei bisher unkontrollierter fokaler Epilepsie wirksam und verträglich?

**Hintergrund:** Ein Drittel der Epilepsiepatienten hat unter antikonvulsiver Therapie weiterhin epileptische Anfälle [1]. Die Chance auf Anfallsfreiheit nimmt mit der Hinzunahme jedes weiteren antikonvulsiven Medikaments ab. Obwohl in den letzten 30 Jahren eine große Zahl neuer Antikonvulsiva mit insgesamt besserem Verträglichkeitsprofil verfügbar geworden ist, gab es hinsichtlich der Raten von Anfallsfreiheit keine großen Fortschritte [1].

Cenobamat ist ein neues Antikonvulsivum mit dualem Wirkmechanismus, bestehend aus einer hemmenden Wirkung an spannungsabhängigen Natriumkanälen exzitatorischer Synapsen sowie einer Steigerung der inhibitorischen Neurotransmission an GABA-Rezeptoren.

Krauss GL, Klein P, Brandt C et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020;19:38–48

**Patienten und Methodik:** In die multinationale, multizentrische, doppelblinde und placebokontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase II wurden Erwachsene zwischen 18 und 70 Jahren mit einer fokalen Epilepsie nach den ILAE-Kriterien eingeschlossen, die innerhalb der letzten zwei

Jahre trotz einer Behandlung mit mindestens einem Antikonvulsivum fortbestehende Anfälle hatten. Die Patienten wurden im gleichen Verhältnis randomisiert einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt: einer Cenobamat-Behandlungsgruppe mit einer Tagesdosis von 100 mg, 200 mg oder 400 mg oder einer Placebogruppe. Das Medikament wurde als zweites, drittes oder viertes Zusatzantikonvulsivum eingenommen und in einer sechswöchigen Eindosierungsphase in 50-mg-Schritten für eine zwölfwöchige Behandlungsphase titriert.

**Ergebnisse:** 434 Patienten wurden eingeschlossen. In den Gruppen, die 200 mg beziehungsweise 400 mg Cenobamat erhielten, zeigte sich mit jeweils zirka 55 % eine signifikante mediane Anfallsreduktion im Vergleich zu einer Reduktion um 24 % bei Placebo ( $p < 0,0001$ ). Für die drei Dosisstufen lagen die Anfallsfreiheitsraten bei 4 % ( $p = 0,4$ ), 11 % ( $p = 0,002$ ) und 21 %, im Vergleich zu 1 % unter Placebo ( $p < 0,0001$ ). Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Plasmakonzentrationen wiesen ebenfalls eine Dosisabhängigkeit auf. Bei mehr als zwei Drittel der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, am häufigsten zu ZNS-abhängigen unerwünschten Wirkungen wie Müdigkeit und Schwindel. Bei drei Patienten der Verumgruppe trat eine Überempfindlichkeitsreaktion inklusive eines DRESS-Syndroms auf.

**Schlussfolgerung:** Die Zusatztherapie mit Cenobamat stellt eine wirksame Therapieoption bei bislang unkontrollierter fokaler Epilepsie dar.

– **Kommentar** von Caroline Reindl und Hajo Hamer, Erlangen

## Dualer Wirkmechanismus mit Potenzial

Cenobamat ist eine neue antikonvulsive Substanz mit möglicherweise klinisch relevantem dualen Wirkmechanismus. In der hier vorgestellten Studie zeigte sich unter Cenobamat gegenüber Placebo eine bemerkenswert hohe Anfallsreduktion, bis hin zur Anfallsfreiheit. Die Wirkung erschien dosisabhängig, ebenso wie die Rate an Nebenwirkungen, unter denen sich in einem der Verumarme ein DRESS-Syndrom fand. Auch

in dieser Studie bestätigte sich die Entwicklung der letzten zehn bis zwanzig Jahre, dass die „Placeboresponderaten“ in epileptologischen Studien in diesem Zeitraum stark angestiegen sind (in dieser Studie auf 25 %) [2].

Ob sich die gute Wirksamkeit in der hier vorgestellten Studie in einen deutlichen Mehrwert in der klinischen Praxis übertragen lässt, werden erst die Beobachtungen nach der Markteinführung des Medikaments abschließend zeigen können beziehungsweise müssen. Die Studie gibt aber Anlass zur Hoffnung. Gerade in Anbetracht der oben skizzierten Historie der Antikonvulsiva in den letzten Jahrzehnten sind weitere Therapieoptionen dringend notwendig, um die Rate an Anfallsfreiheit bei bislang refraktären Epilepsien weiter zu steigern.



Dr. med. Caroline Reindl, Erlangen

Epilepsiezentrum, Neurologische Klinik,  
Universitätsklinikum Erlangen  
E-Mail: Caroline.Reindl@uk-erlangen.de

### Referenzen

1. Chen Z et al. *JAMA Neurol* 2018;75:279–86
2. Rheims S et al. *Epilepsia* 2011;52:219–33