

TSC-assoziierte Epilepsie

Everolimus erhält Zulassung als Begleittherapie

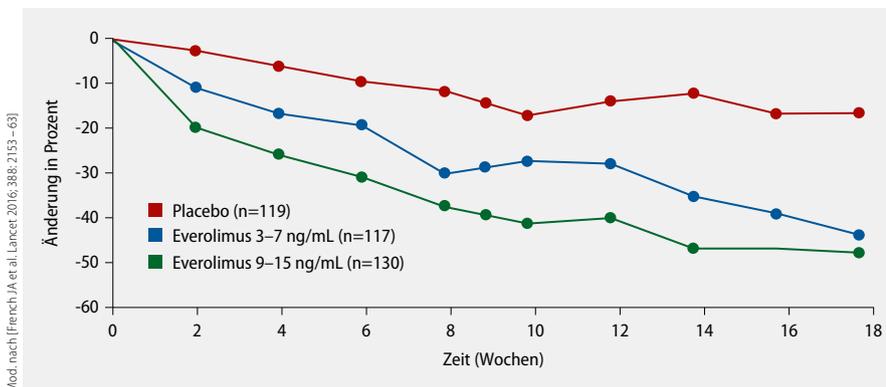
Patienten mit der seltenen Systemerkrankung tuberöse Sklerose (TSC) konnten bis vor kurzem nur symptomatisch behandelt werden. Die Erkenntnis, dass der mTOR-Signalweg eine zentrale Rolle bei der Entstehung der TSC spielt, wird inzwischen bei drei TSC-assoziierten Erkrankungen – dem Subependymalen Riesenzellastrozytom (SEGA), renalen Angiomyolipomen (AML) und seit Januar 2017 refraktären epileptischen Anfällen – in einer ursächlichen medikamentösen Therapie mit Everolimus umgesetzt. Die tuberöse Sklerose (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) ist mit einer Inzidenz von etwa 1:6.000 und einer geschätzten Prävalenz von weltweit ein bis

zwei Millionen Betroffenen eine sehr seltene Multisystemerkrankung, berichtete Dr. Adelheid Wiemer-Kruel, Leiterin des TSC-Zentrums am Epilepsiezentrum, Kork. Ursache der Erkrankung sind zu 85 % (in 70 % der Fälle spontane) Mutationen in einem der Tumorsuppressorgene TSC1 oder TSC2, durch die der Proteinkomplex seine inhibitorische Wirkung auf die Serin/Threonin-Kinase mTOR verliert, so die Expertin.

Durch die konstitutive Aktivierung der mTOR-gesteuerten Signalwege kommt es zum unkontrollierten Zellwachstum und zur Ausbildung von Fehlbildungen und Tumoren in nahezu allen Organen [Yales JRW, *Europ J Hum Gen* 2006; 14:

1065–73]. 85 % der Patienten entwickeln meist im ersten Lebensjahr und bei mehr als einem Drittel der Fälle refraktäre Epilepsie. Der Bedarf an wirksamen Therapien ist groß, da die Symptome in einer vulnerablen Entwicklungsphase des Gehirns beginnen, und bei immerhin $\geq 60\%$ der Kinder kognitive Entwicklungs- und Verhaltensstörungen oder Autismus auftreten [Crino PB et al. *NEJM* 2006; 13:1345-1356; Curatolo P *Lancet* 2008; 372: 657–68].

Seit Januar 2017 kann bei Patienten ab zwei Jahren mit refraktären partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne Generalisierung der mTOR-Inhibitor Everolimus (Votubia®) als Begleittherapie eingesetzt werden. Seine Wirksamkeit und Sicherheit hatte er in der dreiarmligen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie EXIST-3 bei Patienten ab zwei Jahren mit TSC und behandlungsresistenten epileptischen Anfällen bewiesen, die zusätzlich ein bis drei antiepileptische Medikamente erhielten: Unter Everolimus konnte in niedriger und hoher Plasmakonzentration (3–7 ng/ml bzw. 9–15 ng/ml) die Krampfanfallinzidenz statistisch signifikant um 50 % (28,2 % bzw. 40,0 % vs. Plazebo 15,1 %; $p < 0,0001$) sowie die Anfallshäufigkeit gegenüber dem Studienbeginn prozentual (-29,3 % bzw. -39,6 % vs. -14,9 % $p < 0,0001$) verringert werden (►Abb. 1) [French JA et al. *Lancet* 2016; 388: 2153–63]. Ute Ayazpoor, freie Medizinerjournalistin



1 Mittlere Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert in Prozent.

Pressekonferenz „TSC-assoziierte Epilepsie – Zulassungserweiterung von Everolimus ermöglicht holistischen Therapieansatz“, Frankfurt, 24.2.2017, Veranstalter: Novartis Pharma GmbH

Multiple Sklerose

Auch bei der MS gilt „Time is Brain“

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die variable chronische sowie schubförmige Verläufe nehmen kann und oft mit erheblicher Symptomlast und früher Behinderung verbunden ist. Hierzulande leiden 200.000 Menschen an MS, die sozialen und ökonomischen Kosten sind hoch [Reese et al. *Eur Neurol* 2011; 66: 311–21]. Bisher gilt die Krankheit als nicht heilbar.

Nun erweitern seit einigen Jahren neue immunmodulatorische Substanzen die therapeutischen Optionen. Erste Langzeitstudien zeigen vielversprechende Erfolge. [Cohen et al. *The Lancet* 2012; 380: 1819–28; Wiendl et al. *ECTRIMS* 2016, P682; Fox et al. *ECTRIMS* 2016, P1150]. Damit, so Professor Tjalf Ziemssen, Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie in Dresden, müsse auch die Messlatte für die Therapieziele höher ge-

legt werden. „Strategische Therapieentscheidungen müssen zu einem Zeitpunkt getroffen werden, wenn die klinische Ausprägung der Krankheit noch mild ist. Es geht darum, die Hirnreserve zu erhalten“, betonte der Mediziner in seinem Plädoyer für eine frühe effektive Therapieoptimierung jenseits konservativer Behandlungsstrategien.

Wiederholte Wechsel innerhalb der etablierten Basistherapeutika seien nicht vertretbar, wenn eine frühe Therapieeskalation nachweislich eine höhere Responderrate und einen früheren Wirkeintritt mit sich bringe. Auch für die MS gelte: „Time is Brain“.