

Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

Prim. Priv.-Doz. Dr. E. Haberlandt
Krankenhaus der Stadt Dornbirn,
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde

DORNBIRN
KRANKENHAUS

Disclosures/Conflict of interest

Prim. Priv.-Doz. Dr. E. Haberlandt, MBA

2016-2026

received speakers honoraria by

Desitin, Eisai, Gerot-Lannach,
GlaxoSmithKline, Novartis, Shire, SHS, UCB, Viropharma,
Jazzpharma, Neuraxpharm

Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

1. Einleitung

2. Syndromspezifische Behandlung

- Early-Infantile DEE (EIDEE)
- Epileptische infantiles Spasmen Syndrome (EISS)
- Dravet Syndrom (DS)

3. Präzisionstherapie

Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

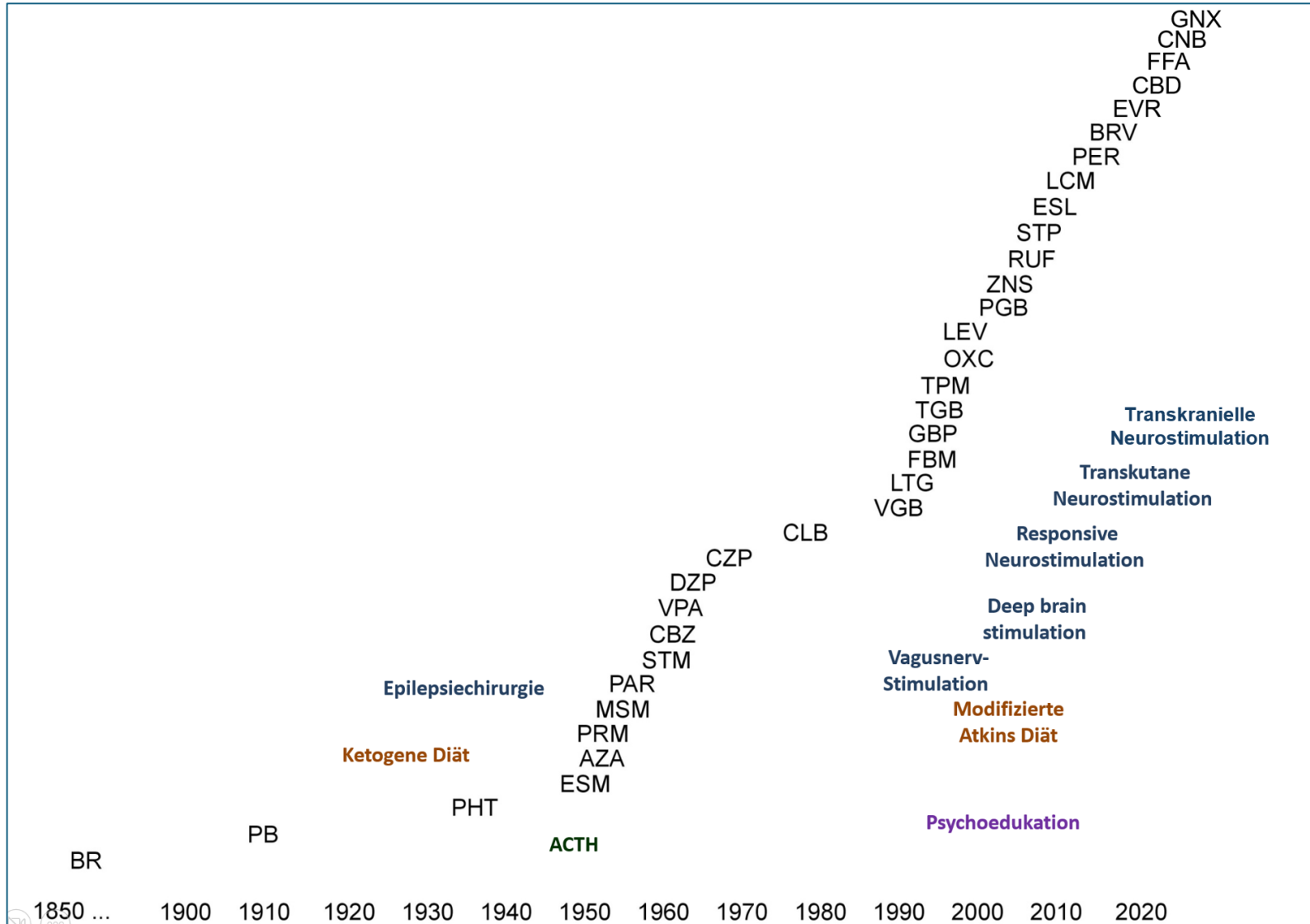
1. Einleitung

2. Syndromspezifische Behandlung

- Early-Infantile DEE (EIDEE)
- Epileptische infantiles Spasmen Syndrome (EISS)
- Dravet Syndrom (DS)

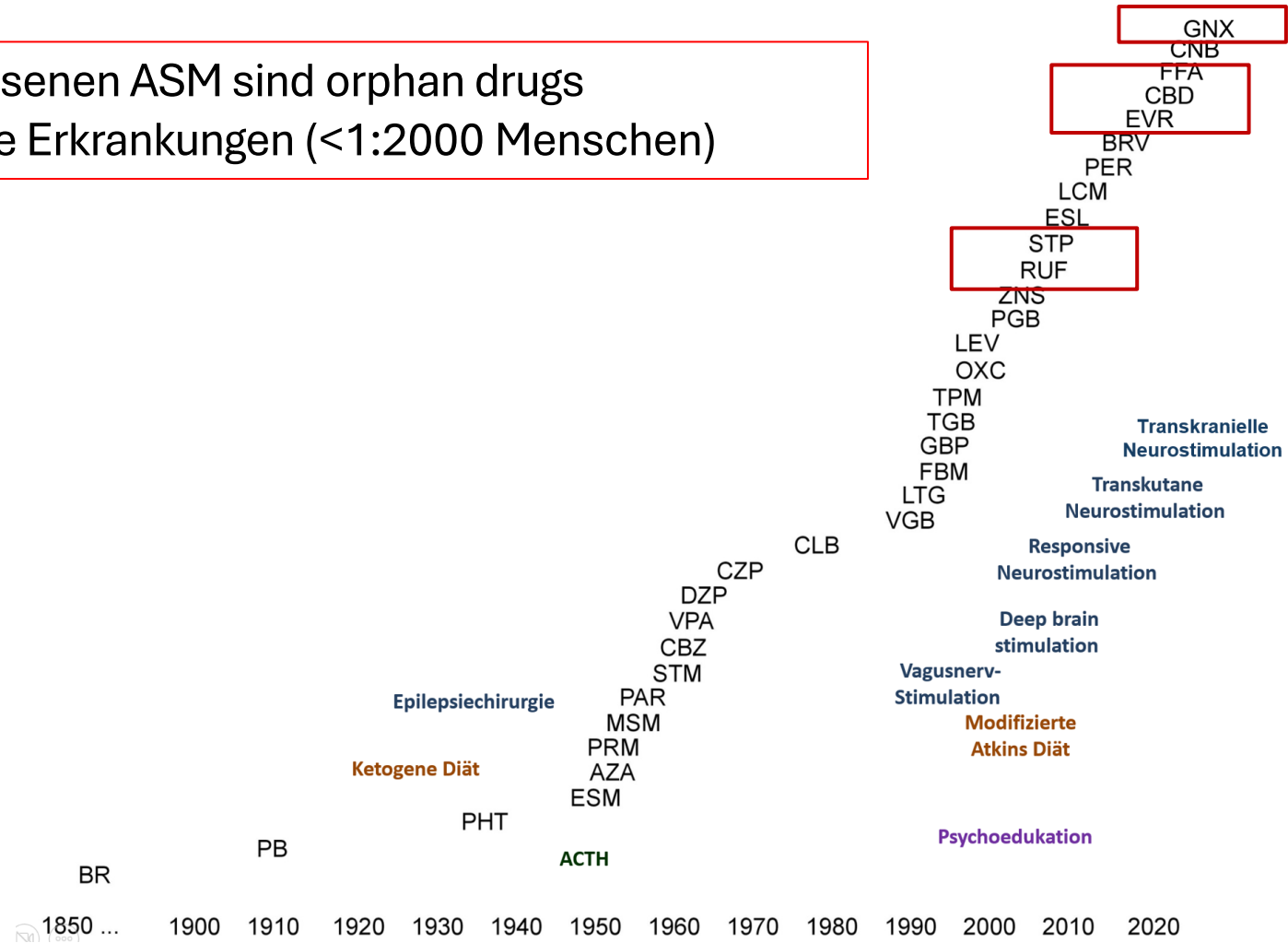
3. Präzisionstherapie

EINLEITUNG



EINLEITUNG

6 / 11 zuletzt zugelassenen ASM sind orphan drugs
Zulassung für seltene Erkrankungen (<1:2000 Menschen)



EINLEITUNG

Wirkstoff	Abkürzung	Zulassung		Zulassung		Spezielle Syndrome oder Anfälle	Interaktionspotenzial
		Fokale und sekundär generalisierte Anfälle		Generalisierte Anfälle			
		Monotherapie	Kombinations-therapie	Monotherapie	Kombinations-therapie		
Lacosamid	LCM	ab 2 J	ab 2 J	nein	nein ¹⁰⁾		-
Lamotrigin	LTG	ab 12 J	ab 2 J	ab 12 J ¹⁾	ab 2 J	Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 Jahren	(-)
→ Levetiracetam*	LEV	ab 16 J	ab 1 M	nein	nein ¹¹⁾		-
Mesuximid	MSM	nein	nein	nein ¹⁴⁾	nein ¹⁴⁾		+
Nitrazepam		nein	nein	nein	nein	West-Syndrom	
Oxcarbazepin	OXC	ab 6 J	ab 6 J	nein	nein		(+)
Perampanel	PER	nein	ab 4 J	nein	nein ¹²⁾		(+)
→ Phenobarbital	PB	ja	ja	ja	ja		+
→ Phenytoin	PHT	ja	ja	nein ⁶⁾	nein ⁶⁾		+
Pregabalin	PRG	nein	ab 18 J	nein	nein		-
→ Primidon	PRM	ja	ja	ja	ja		+
Rufinamid ³⁾	RUF	nein	nein	nein	nein	Lennox-Gastaut-Syndrom ab 1 J	+
Stiripentol	STP	nein	nein	nein	nein	Dravet-Syndrom ²⁾	+
Sultiam	STM	nein	nein	nein	nein	Rolandoepilepsie	+
Topiramamat	TPM	ab 6 J	ab 2 J	nein ⁸⁾	nein ⁸⁾	Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 J	(-)
→ Valproat	VPA	ja	ja	ja	ja		+
→ Vigabatrin	VGB	nein	ja ³⁾	nein	nein ¹³⁾	West-Syndrom	+
Zonisamid	ZNS	ab 18 J	ab 6 J	nein	nein		-

Vademecum Antiepilepticum

2025/2026



Pharmakotherapie der Epilepsien
28. überarbeitete Auflage

von: B. J. Steinhoff · Th. Bast

EINLEITUNG

Off-Label Use

- Anwendung eines Medikaments außerhalb der zugelassenen Indikation, Dosierung, Alter.
 - v.a. bei Kindern, generalisierten Epilepsien, DEEs

Herausforderungen

- fehlende klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit
- Unsicherheiten in Bezug auf Dosierung und Nebenwirkungen
- sorgfältige Aufklärung der Patienten oder ihrer Angehörigen über Nutzen&Risiken essenziell
- sorgfältige Dokumentation der Entscheidungsfindung
- Klärung der Kostenübernahme
 - insbesondere bei kostenintensiven neueren Substanzen unter Patentschutz

Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

1. Einleitung

2. Syndromspezifische Behandlung

- **Early-Infantile DEE (EIDEE)**
- Epileptische infantiles Spasmen Syndrome (EISS)
- Dravet Syndrom (DS)

3. Präzisionstherapie

Early-Infantile DEE (EIDEE)

ehemalig „Early Myoclonic Epileptic Encephalopathie“ (EME) oder „Early Infantile Epileptic Encephalopathy“ (EIEE) Othahara Syndrom

Therapeutische Strategie

- Anfälle fast immer therapieresistent
- Ausnahme: Vorliegen einer behandelbaren strukturellen, genetischen oder metabolischen Ätiologie
- **Antiepileptika**
 - VPA, LEV
 - Neonaten Vitamin B6 Gabe (Vitamin-B6-responsive Anfälle) nicht vergessen!
- **Alternativen**
 - Ketogene Diät, Steroidtherapie können hilfreich sein
 - präzisionstherapeutische Ansätze
 - epilepsiechirurgische Evaluation

Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

1. Einleitung

2. Syndromspezifische Behandlung

- Early-Infantile DEE (EIDEE)
- **Epileptische infantiles Spasmen Syndrome (EISS)**
- Dravet Syndrom (DS)

3. Präzisionstherapie

INFANTILE EPILEPTIC SPASMS SYNDROME (IESS)

Therapeutische Strategie

1. Wahl Cortison, Vigabatrin

ACTH (Depot)

- 40-60 IU i.m. für 2 Wochen (jeden 2. Tag)
- Reduktion über 2 Wochen

Corticoide

- Prednisolon 40-60mg/d für 2 Wochen
- Reduktion über 2 Wochen

Vigabatrin (VGB)

- 1. Wahl bei TSC
- 75-100mg/kg/d für 3 Monate
- Reduktion über 4 Wochen



AWMF-Register Nr.	022/022	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)

S3 Leitlinie
der

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Kurzfassung

Version: 3.0, Aktualisierung Februar 2021

INFANTILE EPILEPTIC SPASMS SYNDROME (IESS)

Therapeutische Strategie

1. Wahl Cortison, Vigabatrin

Initiale Kombinationstherapie kann sinnvoll sein

- wenn Ausgangslage hochwahrscheinlich therapierefraktären Verlauf voraussagt
- **ICISS** (O'Callaghan Lancet Neurology 2017)
 - 40mg Prednisolon (40 IE Tetrasactide)+/- 100mg VGB
 - Anfallsfrei von Spasmen 57% vs. 72%
 - elektroklinische Response 55% vs. 66%
- Alternative
 - rasch sequentieller Aufbau bei fehlendem Ansprechen nach 1 Woche

Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial

Finbar J K O'Callaghan, Stuart W Edwards, Fabienne Dietrich Alber, Eleanor Hancock, Anthony L Johnson, Colin R Kennedy, Marcus Likeman, Andrew L Lux, Mark Mackay, Andrew A Mallick, Richard W Newton, Melinda Nolan, Ronit Pressler, Dietz Rating, Bernhard Schmitt, Christopher M Verity, John P Osborne, on behalf of the participating investigators*

Summary

Background Infantile spasms constitutes a severe infantile epilepsy syndrome that is difficult to treat and has a high Lancet Neurol 2017; 16: 33-42



INFANTILE EP

SYNDROME (IESS)

Received: 6 December 2023 | Revised: 2 February 2024 | Accepted: 2 February 2024
DOI: 10.1111/epl.17918

Epilepsia

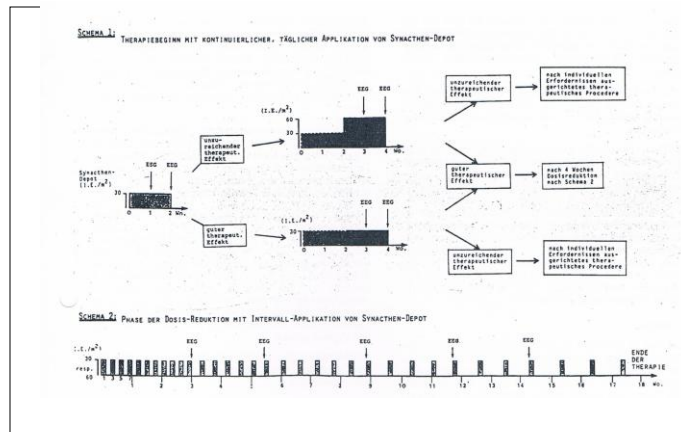
CRITICAL REVIEW

Efficacy and safety of corticosteroids and ACTH in epileptic syndromes beyond Infantile Epileptic Spasms Syndrome (IESS): A systematic review and meta-analysis

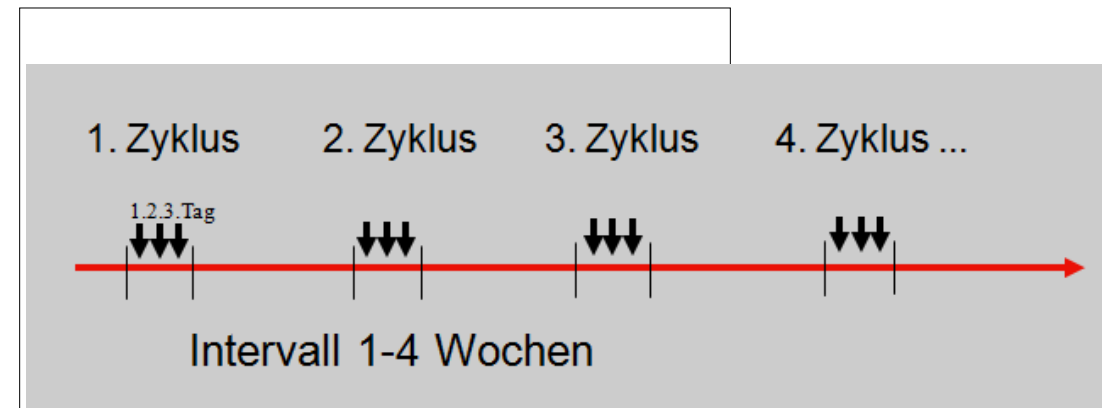
Rudolf Korinthenberg¹ | Thomas Bast² | Edda Haberlandt³ | Ulrich Stephani⁴ | Adam Strzelczyk⁵ | Gerta Rucker⁶

Cortison (KS) Verabreichung

- keine Überlegenheit für Medikament (Adrenokortikotropin ACTH, Prednisolon...)
- keine Überlegenheit für Therapieschemata (Dauer, Dosierung)
- keine Überlegenheit für Pulstherapie (Prednisolon, Methylprednisolon oder Dexamtheason)
- → keine einheitlicher Konsensus über Behandlungsprotokoll mit Steroiden



1970 Königssteiner Arbeitskreis



1990 Prof Dr. Schneble Kehl-Kork

1. Hrachovy et al. J Pediatr 1983. 2. Yamamoto H. et al. Pediatr Neurol 1998. 3. Bobele BG. u. Bodensteiner JB. J Child Neurol 1994. 4. Snead OC. Pediatr Neurol 1990;6:147-150.

INFANTILE EPILEPTIC SPASMS SYNDROME (IESS)

Vigabatrin (VGB)

Mittel 1. Wahl bei TS

- höhere Dosierungen (100-150 mg/kg) wirksamer als niedrige (<50mg/kg) Dosierungen
 - Wirkung im Mittel innerhalb von 1-2 Wo
- Therapiedauer von \leq 6 Mo erhöht nicht das Rückfallrisiko

UAW

- Somnolenz, Irritabilität, Schlafstörungen, Gastrointestinale Probleme
- Muskuläre Hypotonie, Myoklonien
- **Retinotoxizität – konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung (Relation zu Dauer/kumulativer Dosis)**
- **reversibel T2-MRT Signalstörungen, v.a. Basalganglien und KH/Hirnstamm**

publiziert bei:  AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register Nr. 022/022 Klasse: S3

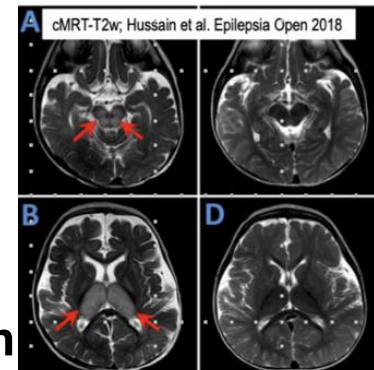
Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)

S3 Leitlinie
der

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Kurzfassung

Version: 3.0, Aktualisierung Februar 2021



INFANTILE EPILEPTIC SPASMS SYNDROME (IESS)

Therapeutische Strategie

2. Wahl

- VPA, LEV, TPM
- STM (wird empfohlen, schnell auf- und abbaubar?)
- KD
- **Prächirurgisches Monitoring** bei fokalem Hinweis
 - Hemiparese
 - asymmetrische und asynchrone Spasmen
 - epileptogener Focus im EEG
 - Läsion im MRT
- VNS

Chance auf Anfallsfreiheit 2. Wahl 20-45%



AWMF-Register Nr.	022/022	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)

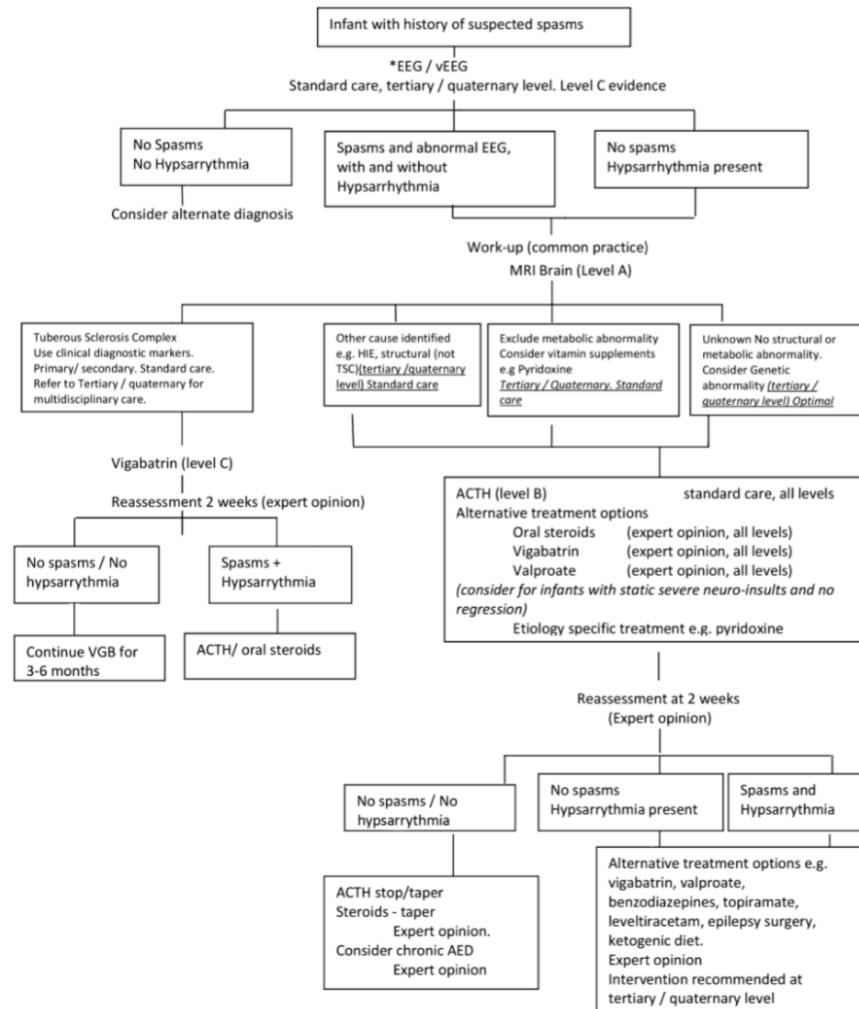
S3 Leitlinie
der

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Kurzfassung

Version: 3.0, Aktualisierung Februar 2021

INFANTILE EPILEPTIC SPASMS SYNDROME (IESS)



SPECIAL REPORT

Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics

Working Group: *Jo M. Wilmschurst, †William D. Gaillard, ‡Kollencheri Puthenveetil Vinayan, §Tammy N. Tsuchida, ¶Perrine Plouin, #Patrick Van Bogaert, **Jaime Carrizosa, ††Maurizio Elia, †††Dana Craiu, ¶¶Nebojsa J. Jovic, ##Doug Nordli, ***Deborah Hirtz, ††††Virginia Wong, §§§Tracy Glauser, ¶¶¶Eli M. Mizrahi, and ****J. Helen Cross

Epilepsia, 56(8):1185–1197, 2015
doi: 10.1111/epi.13057

Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

1. Einleitung

2. Syndromspezifische Behandlung

- Early-Infantile DEE (EIDEE)
- Epileptische infantiles Spasmen Syndrome (EISS)
- **Dravet Syndrom (DS)**

3. Präzisionstherapie

DRAVET-SYNDROM (DS)



Therapeutische Strategie

1./2. First / Second line

- VPA
- FFA, STP, CLB

3. CBD

4. TPM, ketogene Diät

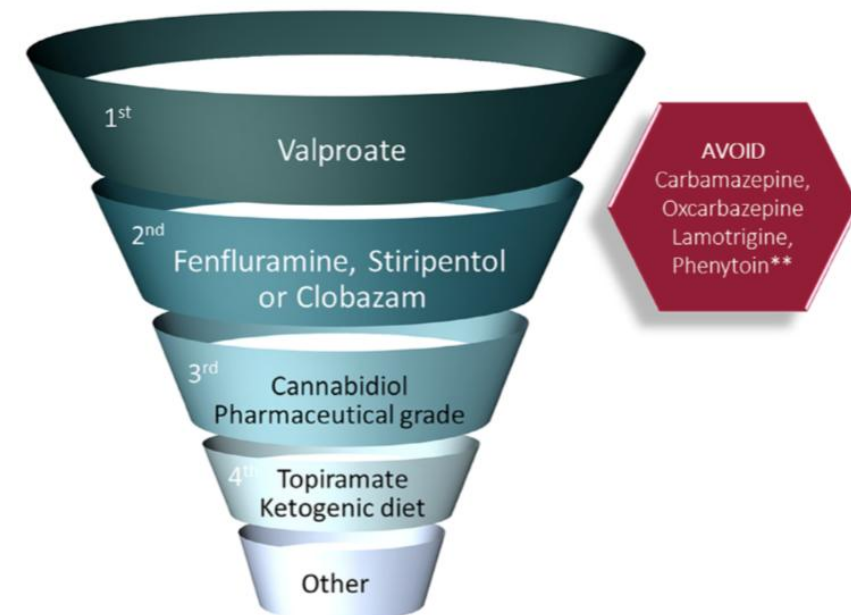
5. Andere: BR

insuffiziente Therapie

- verstärken Komorbiditäten, SUDEP, Reduktion der QoL

KI

- CBZ, OxCBZ, LTG, PHT
- Anwendung verschlechtert kognitives outcome (40-80%)



DRAVET-SYNDROM (DS)

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Fenfluramin (FFA)	0,2– 0,7 mg/kg und max 26 mg ohne STP, 0,2– 0,4 mg/kg und max 17 mg mit STP	max 26 mg ohne STP und 17 mg mit STP	4–5 Tage	unklar	Die Serumkonzentration von FFA steigt unter Enzym-inhibitoren (z.B. STP) an. Abfall der Serumkonzentration unter Enzyminduktoren.	Appetitmangel, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Sedierung. Herzklappenveränderungen und pulmonale Hypertension möglich, daher Echokardiographie vor Therapiebeginn und alle 6 Monate	Zusatztherapie bei Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 Jahre	Therapieeinleitung und -überwachung sollte Erfahrung voraussetzen. Aktuell nur über kontrollierten Zugang (CAP) mit Verschreiber-ID.

FENFLURAMIN (FFA)

- ursprünglich als Appetitzügler eingesetzt, erhöht Ausschüttung Neurotransmitter Serotonin
- wegen schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen 1997 vom Markt genommen
- 2020 erneute Zulassung für DS

Vademecum
Antiepilepticum

2025/2026



Pharmakotherapie der Epilepsien
28. überarbeitete Auflage

von: B. J. Steinhoff · Th. Bast

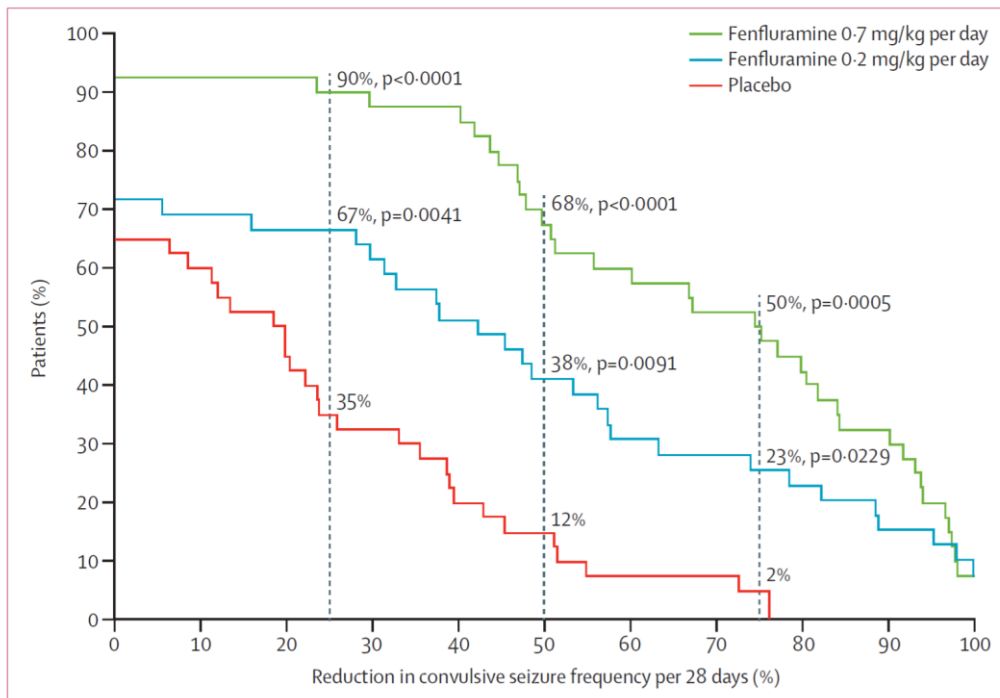
DRAVET-SYNDROM (DS)



Fenfluramin (FFA)

Zusatztherapie bei **Dravet-** und Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 Jahre

- 5-HT (*Serotonin*) – Agonist, allosterischer Sigma-1-Rezeptor-Modulator
- GABA-erg (Cl⁻-Ströme, auch Entladungsfrequenz inhibitorischer Interneurone)



Zulassungsstudie N_206

Innerhalb von 1 Monat

- Anfallsreduktion um 62,3%
- Anfallsreduktion um 32,4%

0,7mg/kg FFA
0,2mg/kg FFA

DRAVET: **Lagae** et al. Lancet 2019

DRAVET-SYNDROM (DS)

Fenfluramin (FFA)

Wirksamkeit und Sicherheit Kombination von FFA+STP Vgl Placebo

Wirksamkeit

- Verbesserung von Kognition, Verhalten, exekutiven Funktionen, v.a. bei Kindern < 5a (28%)
 - **krankheitsmodifizierende Wirkung?**
- Erhaltungsphase Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit um 54%

Häufigste UAW

- Somnolenz, Appetitminderung, Gastrointestinal, Ataxie, zunehmende Verhaltensstörung

Sicherheit

- keine kardialen Valvulopathien unter empfohlener Tagesdosis (!)
- regelmäßige kardiale Kontrollen werden empfohlen!

Ausblick

- **Weitere serotoninerge Präparate in Pipeline (CLEMIZOL, LORCASERIN, TRAZODONE, ..)**

DRAVET-SYNDROM (DS)



Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störfwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Stiripentol (STP)	20–50 mg/kg in Kombination mit VPA und CLB.	1600–3200 mg	1–4 Tage	4–22 mg/l = 15–95 µmol/l (4) Nicht relevant	Enzyminhibitor. Bei Hinzugabe von STP Anstieg von CLB, Desmethyl-CLB, CBZ, PB, PRM, PHT.	Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Wachstumsstörungen, Schlafstörungen, Ataxie, Muskelhypotonie, Dystonie.	Zusatztherapie zusammen mit VPA und CLB bei Dravet-Syndrom.	

Epilepsia, 52(Suppl. 2):72–75, 2011
doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03007.x

DRAVET SYNDROME

The pharmacologic treatment of Dravet syndrome

*†‡Catherine Chiron and *†‡Olivier Dulac

*Inserm, U663, Paris, France; †University Paris Descartes, Faculty of Medicine, Paris, France; and ‡Neuropediatric Department, APHP, Necker Hospital, Paris, France

STIRIPENTOL (STP)

- „orphan drug“ Zulassung 2007
 - Wirksamkeit teilweise durch Wirkung auf Begleittherapie (Zusatztherapie mit VPA+ CLB)
- hohes Interaktionspotential
 - hemmt zahlreiche CYP-Isoenzyme der Leber
 - verzögerter hepatischer Abbau Substanzen (viele!!) - Überprüfung jeglicher Medikamente auf WW
 - Problem bei Kombination mit PB, PHT, CBZ, ESM - Reduktion der Begleittherapie
- erfahrenen Epileptologen gute Therapieoption

Vademecum
Antiepilepticum

2025/2026

Pharmakotherapie der Epilepsien
28. überarbeitete Auflage
von B. J. Steinhoff, Th. Bast

DRAVET-SYNDROM (DS)



Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Cannabidiol (CBD)	5–25 mg/kg	400–1600 mg	2–4 Tage	Unbekannt	Enzyminhibition. Daher Anstieg abhängiger ASM-Spiegel zu erwarten. Starker Anstieg von Desmethyloclobazam. Anstieg von EVR. Wegen UGT-Hemmung Anstieg von LTG.	Appetitmangel, abdominale Beschwerden, Durchfall, Gewichtsabnahme, Sedierung, Verhaltensprobleme. Kreatininerhöhung. Anstieg der Transaminasen (v.a. in Kombination mit VPA).	In Kombination mit CLB bei Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom oder LGS. Zusatztherapie bei TSC ab 2 Jahren (ohne CLB).	Einnahme als ölige Lösung zur (auch Fett enthaltenden) Mahlzeit. Resorption stark von Nahrungszusammensetzung abhängig.

CANNABIDIOL (CBD)

- Eltern häufig eingefordert, Erstbehandlung nicht ratsam 3. Wahl etabliert
- seit 2019 ab 2. Lj zugelassen, nur in Kombination mit CLB zugelassen, Dosierung von CLB muss ggf. reduziert werden
- Nahrungsabhängiger Spiegel, Appetitreduktion möglich
- Anfallsreduktion um 50% in 43% der Anfälle

DRAVET-SYNDROM (DS)

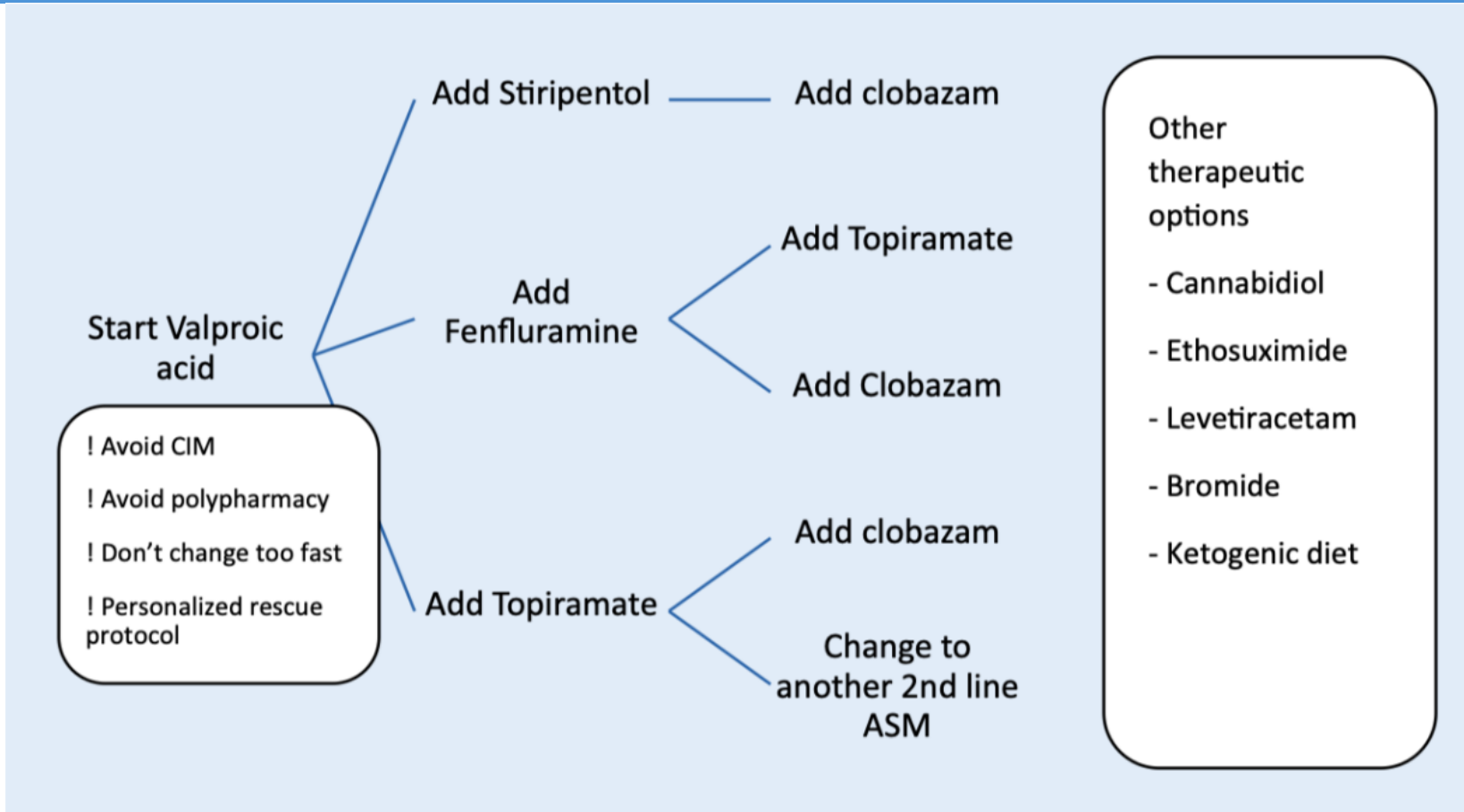


Fig. 3 ▲ Treatment algorithm for patients with Dravet syndrome (suggestion from the authors). *ASM* antiseizure medication, *CIM* contra-indicated medication (i.e., sodium channel blockers)

Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

1. Einleitung

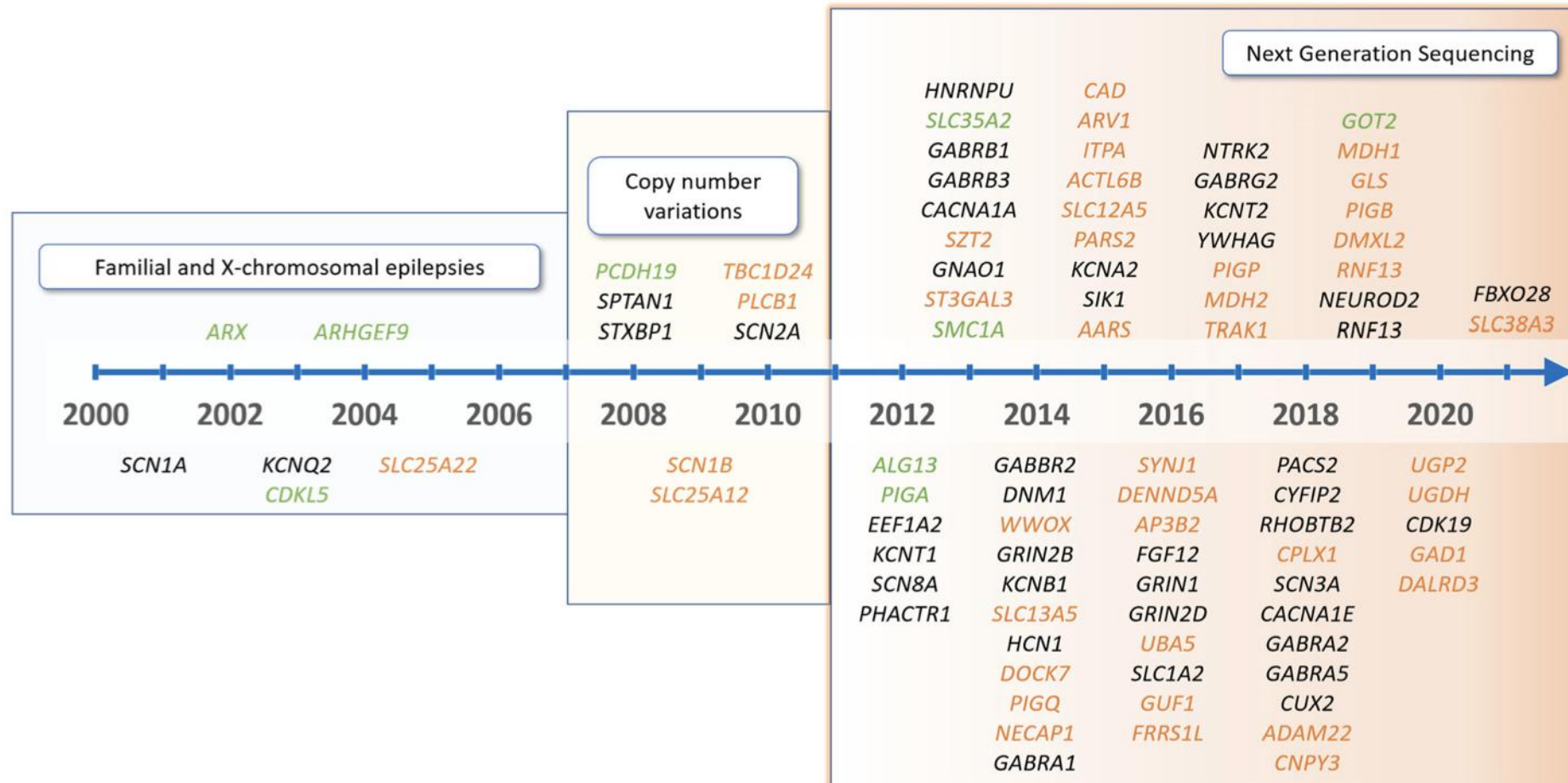
2. Syndromspezifische Behandlung

- Self-Limited (Familial) Infantile Epilepsy (SeLIE)
- Early-Infantile DEE (EIDEE)
- Epileptische infantiles Spasmen Syndrome (EISS)
- Dravet Syndrom (DS)

3. Präzisionstherapie

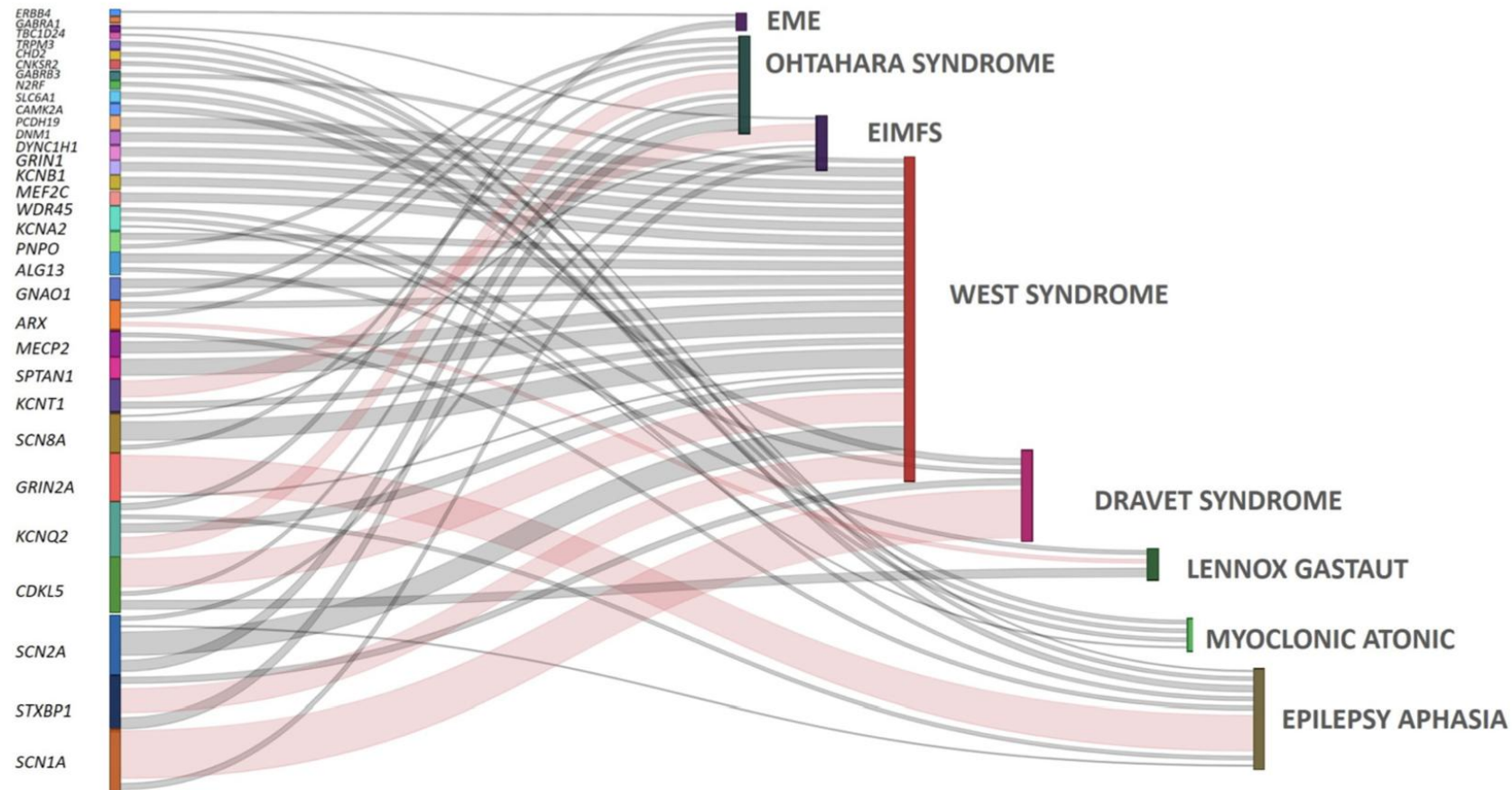
Präzisionstherapie

DEE Developmental Epileptic Encephalopathie

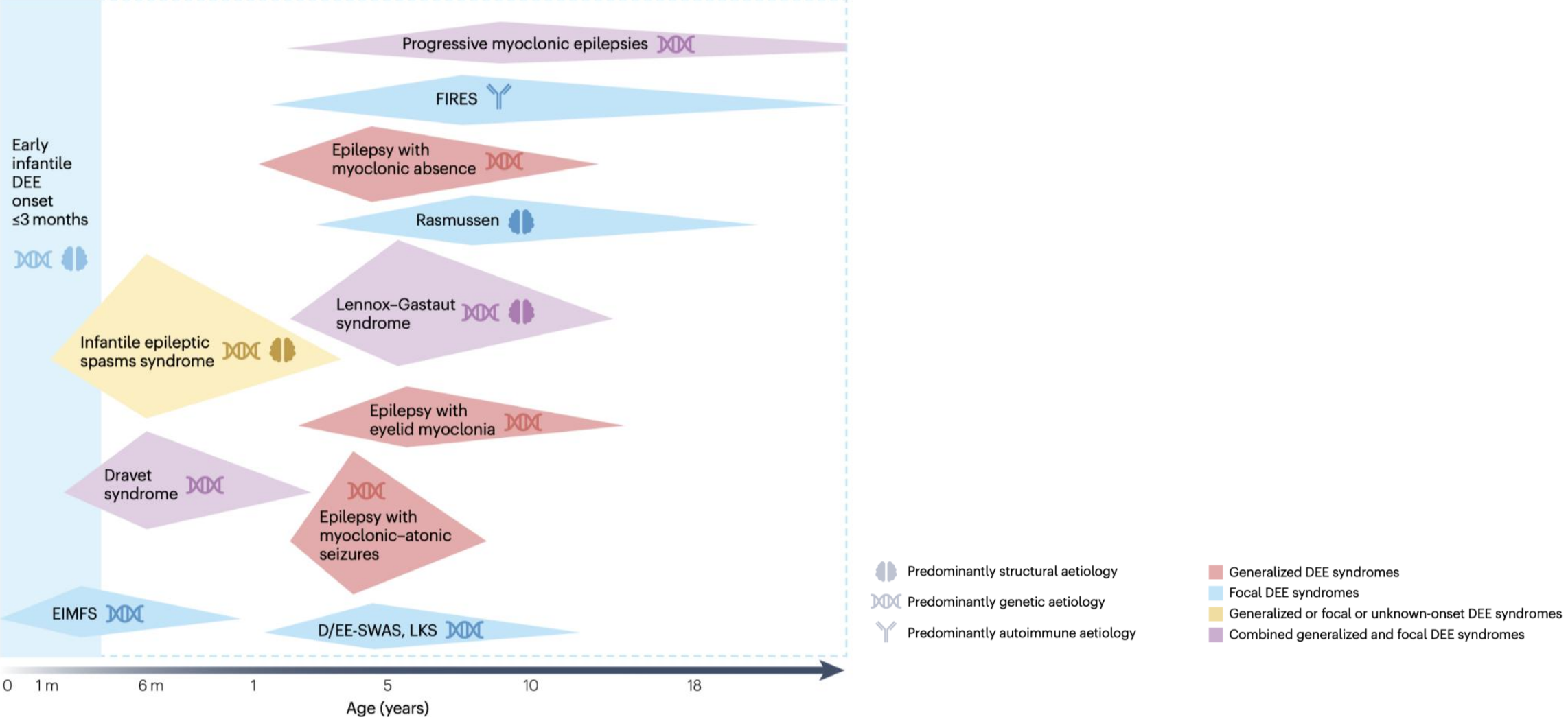


Präzisionstherapie

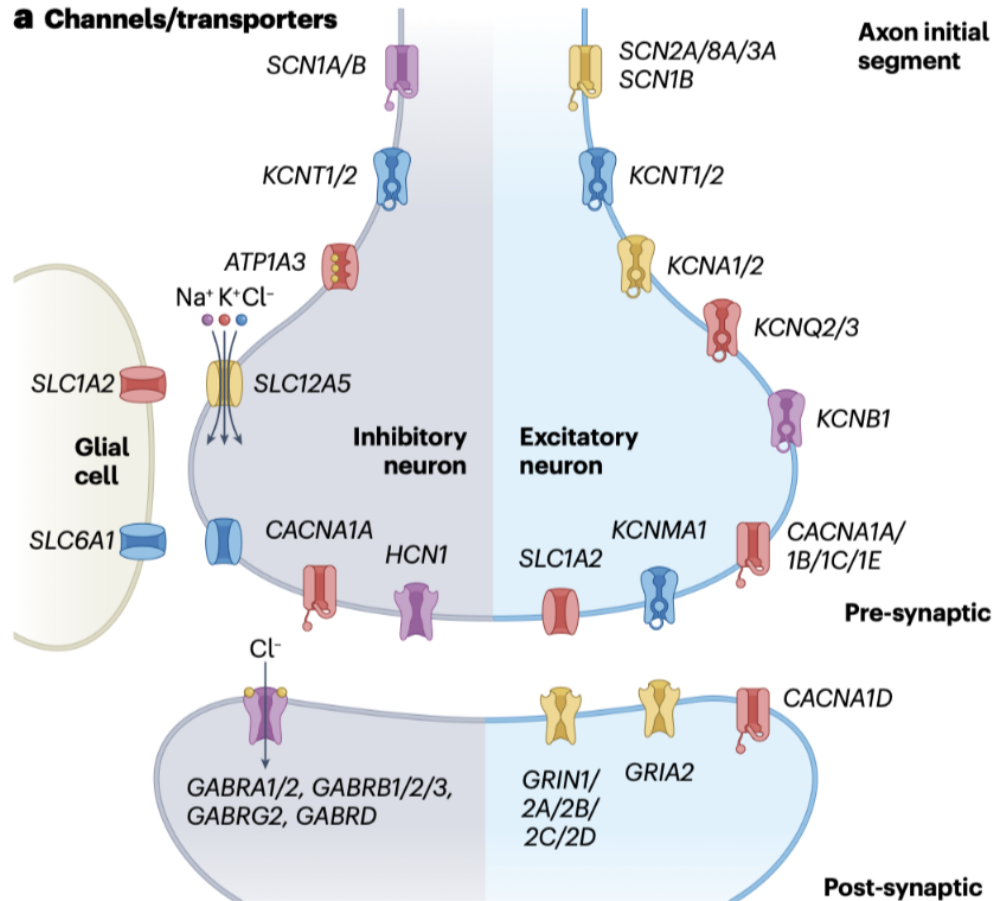
verschiedene Genmutationen – identes klinisches Zustandsbild



Präzisionstherapie



Präzisionstherapie



Präzisionsmedizin (PM)

- Medizinisches Modell, das die Anpassung der Gesundheitsfürsorge auf maßgeschneiderte medizinische Entscheidungen, Behandlungen, Praktiken oder Produkte für eine Subgruppe von Patienten vorschlägt
- Einbeziehung genauer molekularer oder zellulärer Krankheitsmechanismen für das Management des individuelle Patienten

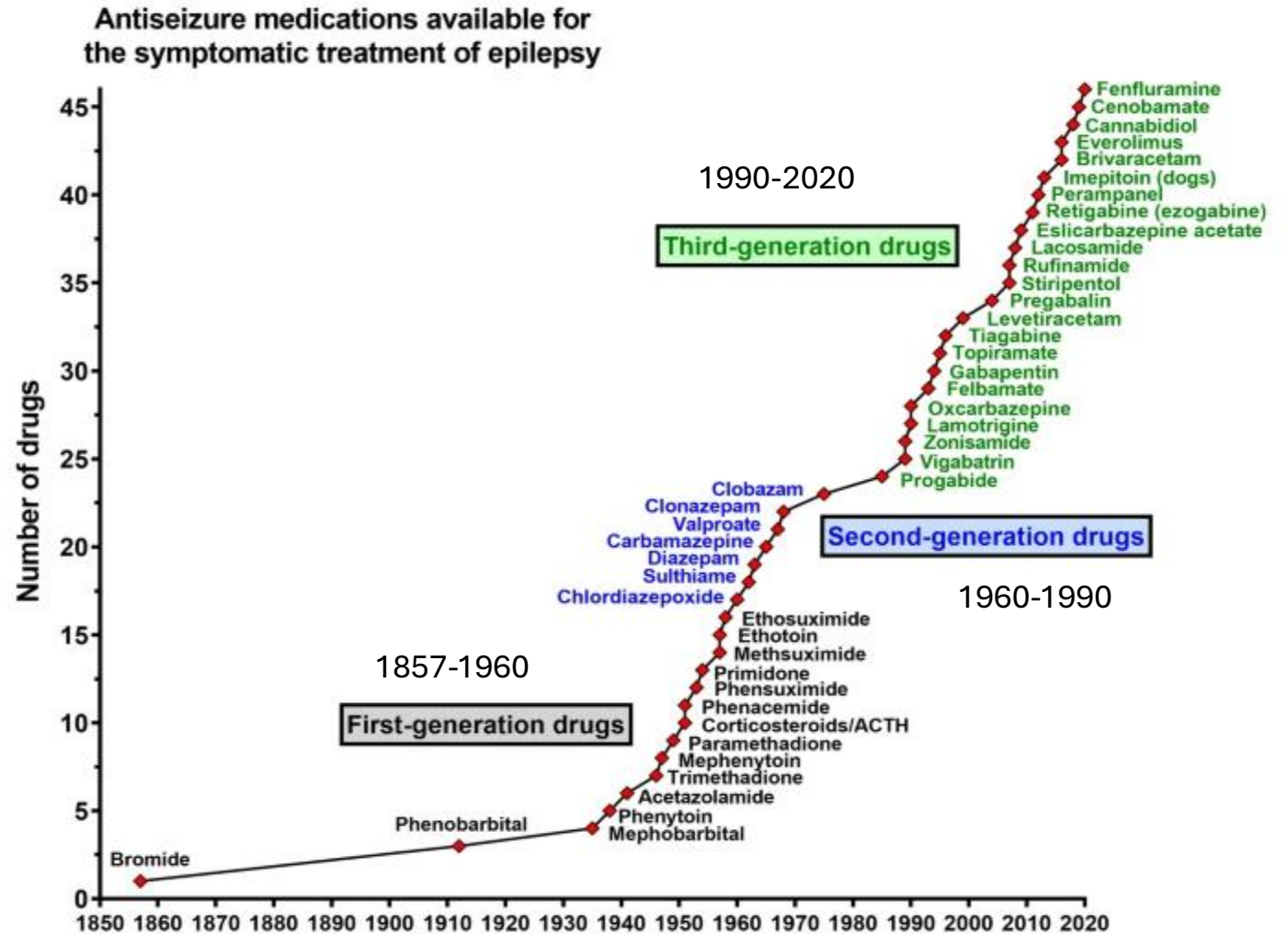
Nicht „Ein-Medikament-für-alle“ „one-drug -fits-all“ Methode

Präzisionstherapie

Möglichkeiten

- gängigen ASM - optimierter Einsatz
- verfügbarer Pharmaka umnutzen
- Substratersatz bei Mangel
- antiproliferative Therapie
- Blockade eines Signalweges
- neue Entwicklungen

20% der DEEs profitieren

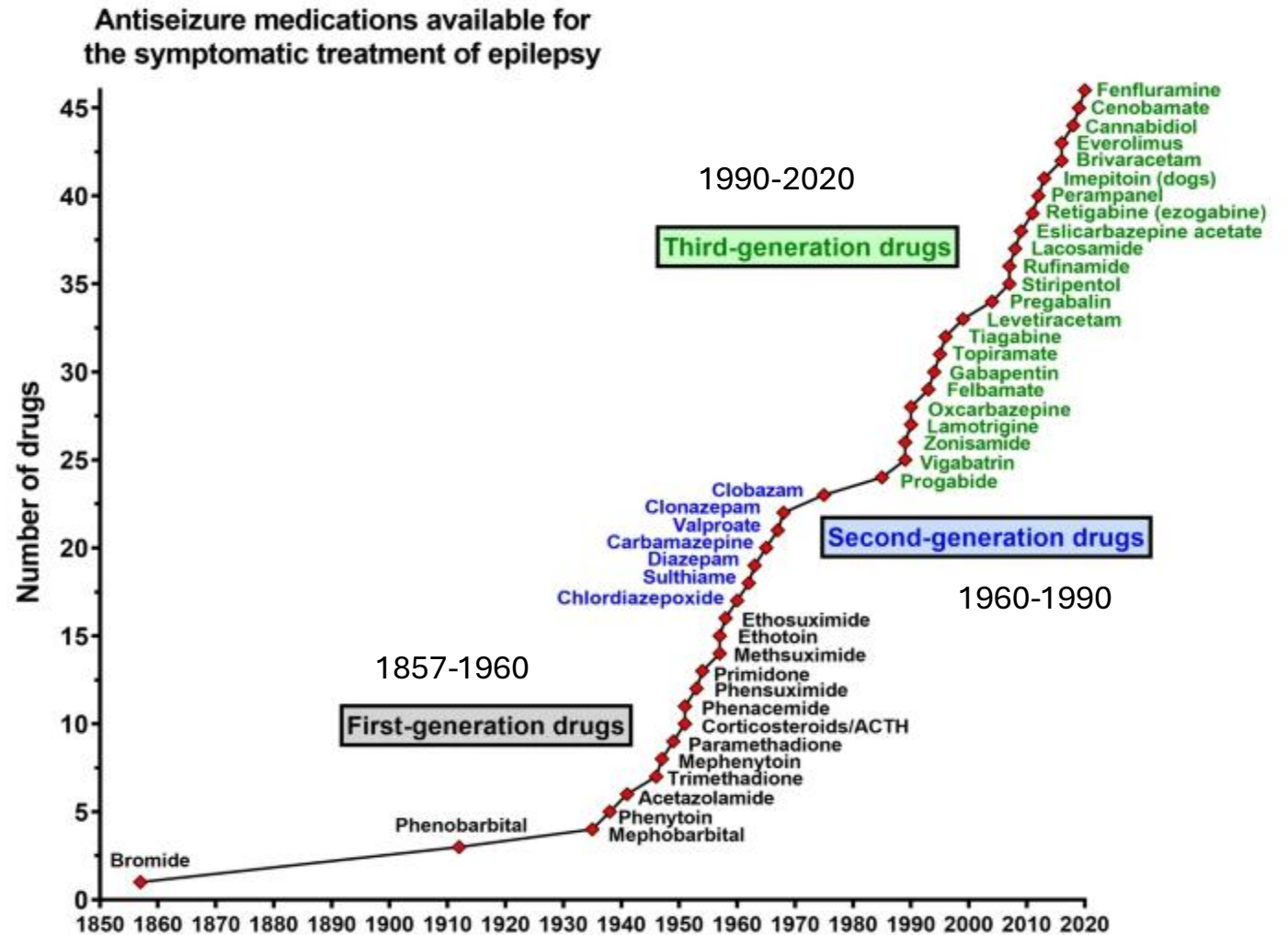


Präzisionstherapie

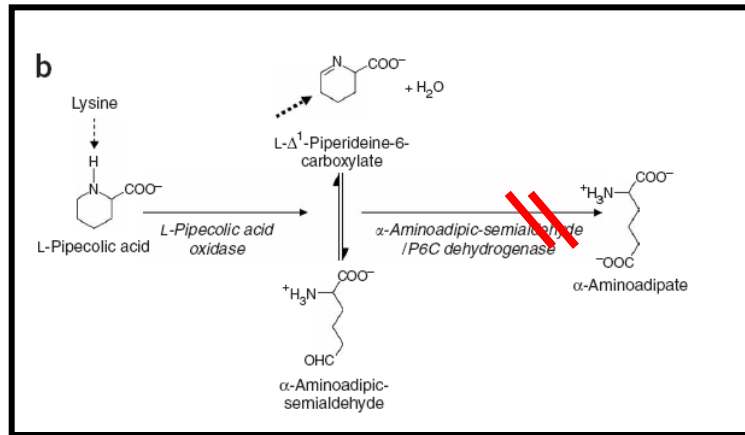
Möglichkeiten

- gängigen ASM - optimierter Einsatz
- verfügbarer Pharmaka umnutzen
- **Substratersatz bei Mangel**
- antiproliferative Therapie
- Blockade eines Signalweges
- neue Entwicklungen

20% der DEEs profitieren

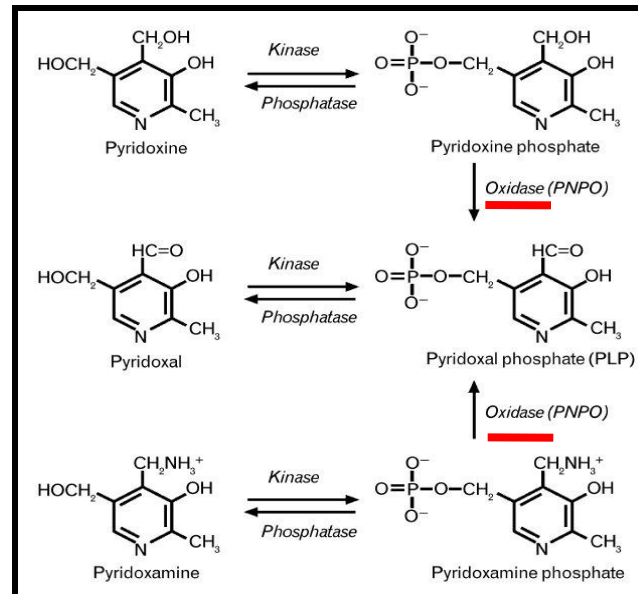


Vitamin-B6-abhängige Epilepsie



Antiquitindefekte: bei
Pyridoxinabhängigen Anfällen

Mills et al. Nature Medicine 12(3); 307-9 (2006)



Pyridoxin-phosphat-oxidase:
bei Pyridoxalphosphatabhängigen
Anfällen

Mills et al. Hum Mol Genetics 14(8); 1077 – 1086 (2005)

Vitamin-B6-abhängige Epilepsie

Therapeutische Strategie „Substitutionstherapie“

- Behandlungsversuch neonataler Anfälle mit Pyridoxin (wasserlösliches Vitamin B6) wird für Neugeborenenanfälle empfohlen

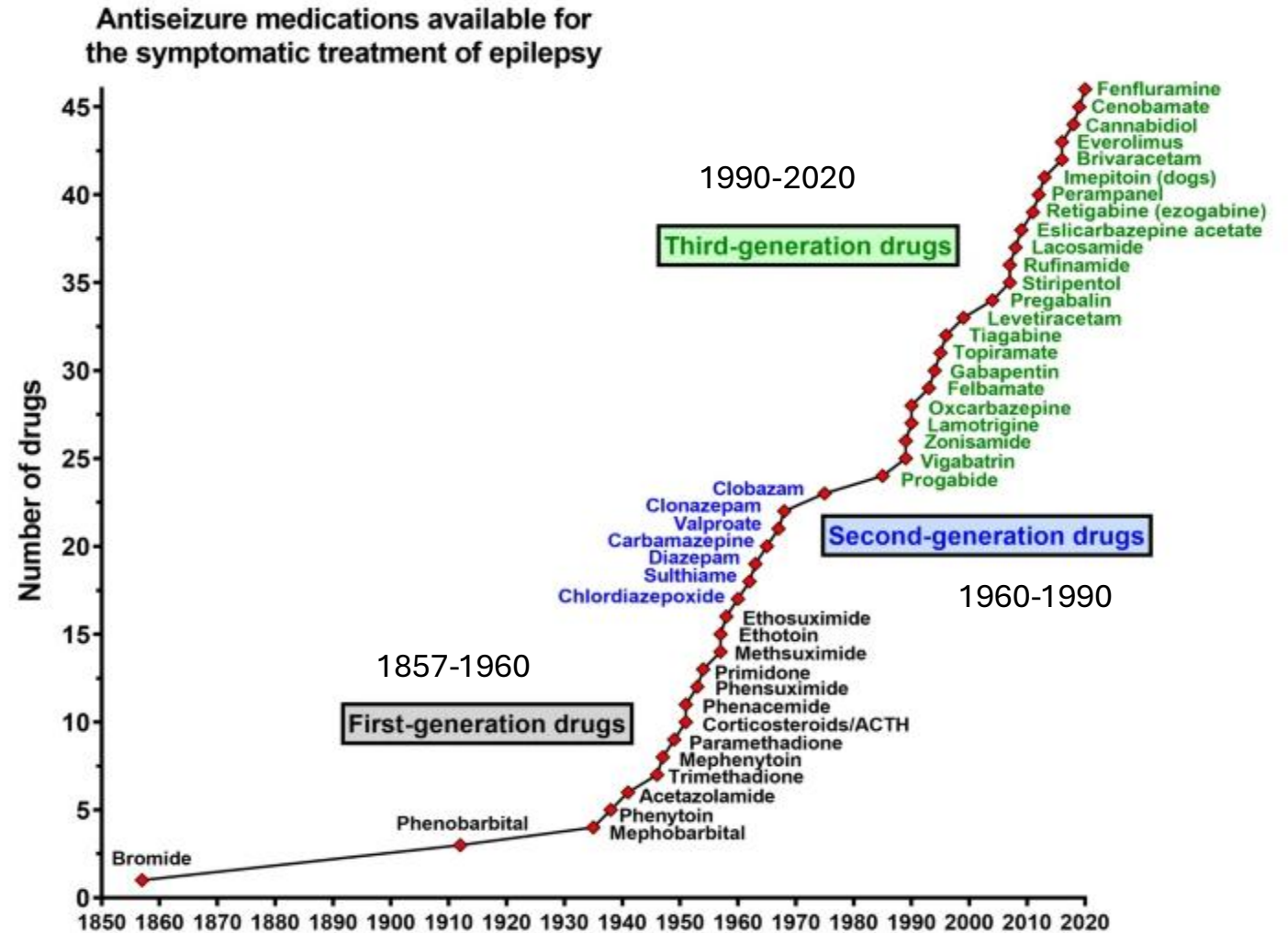
<i>Pyridoxin-HCL</i>	Aufsättigung 100 mg i.v. oder per os	Bei Ansprechen „Hibernation“ mit respiratorischer Insuffizienz und arterieller Hypotonie über einige Stunden oder Tage möglich	Bei Verdacht auf PD-DEE, wegen des Risikos der „Hibernation“ Intensiv-Backup erforderlich
	Erhaltungstherapie 30 mg/kg und Tag i.v. oder per os für mindestens 3 Tage, bei Ansprechen bis zur Sicherung der Diagnose		In der Dauertherapie Anpassung der Dosis, maximale Dosis ist 300 mg/Tag
<i>Pyridoxal-5'-phosphate</i>	30–60 mg/kg und Tag in 2 ED per os für mindestens 3 Tage, bei Ansprechen bis zur Sicherung der Diagnose	Bei Ansprechen „Hibernation“ möglich	Bei Verdacht auf PNPO-DEE, nicht als Medikament zugelassen
		Anstieg der Transaminasen und bei Dauertherapie Leberzirrhose	
<i>HWZ</i> Halbwertszeit, <i>ED</i> Einzeldosis, <i>GABA</i> Gamma-Aminobuttersäure, <i>NG</i> Neugeborenes, <i>HCL</i> Hydrochlorid, <i>DEE</i> „developmental and epileptic encephalopathy“, <i>PD</i> „pyridoxin-dependent“, <i>PNPO</i> „Pyridoxamine 5'-Phosphate Oxidase“			

Präzisionstherapie

Möglichkeiten

- gängigen ASM - optimierter Einsatz
- verfügbarer Pharmaka umnutzen
- Substratersatz bei Mangel
- antiproliferative Therapie
- Blockade eines Signalweges
- neue Entwicklungen

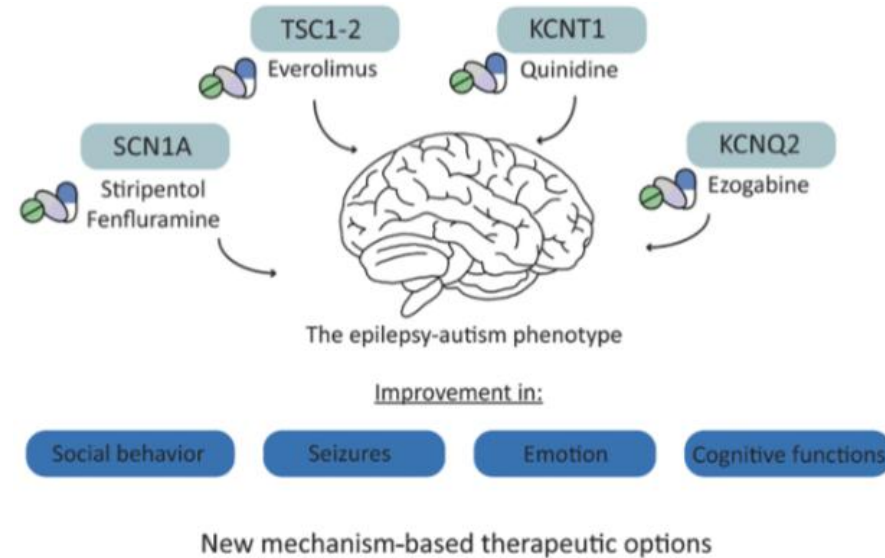
20% der DEEs profitieren



Präzisionstherapie

Präzisionsmedizin

- KCNQ2
 - Retigabin
- KCNT1
 - Chinidin (Antiarrhythmikum)
- SCN1A
 - STP, FFA



Präzisionstherapie

Tab. 4 Gene im Zusammenhang mit Zellwachstum, -teilung und -proliferation, die mit Epilepsiephänotypen assoziiert sind, inklusive gezielter („targeted“) Epilepsiebehandlungen

Gen	Genlokus/Name	Phänotyp	Gezielte („targeted“) Epilepsiebehandlung (Evidenzgrad*)
<i>Zellwachstum, Zellteilung, Proliferation – bezogen</i>			
DEPDC5	DEP domain-containing Protein 5	Epilepsie, familiär fokale, variabler Foci 1	mTOR-Inhibitoren ^{IV}
mTOR	Mechanistic target of rapamycin	Focal cortical dysplasia, type II, somatisch, Smith-Kingsmore-Syndrom	mTOR-Inhibitoren ^{IV}
NPR2	NPR2 like, GATOR1 complex subunit	Epilepsie, familiär fokale, variabler Foci 2	mTOR-Inhibitoren ^{IV}
NPR3	Nitrogen permease regulator-like 3	Epilepsie, familiär fokale, variabler Foci 3	mTOR-Inhibitoren ^{IV}
TSC1	Hamartin	Fokale kortikale Dysplasie, Typ 2, somatisch, Lymphangioliomyomatose, tuberöse Sklerose Typ 1	mTOR-Inhibitoren ^I
TSC2	Tuberin	Lymphangioliomyomatose, somatisch, tuberöse Sklerose Typ 2	mTOR-Inhibitoren ^I
<i>Zellstoffwechselbezogen</i>			
ALDH4A1	Aldehyde dehydrogenase 4 family, member A1	Hyperprolinämie, Typ 2	Pyridoxin ^{IV}
ALDH7A1	Aldehyde dehydrogenase 7 family, member A1	Epilepsie, Pyridoxin-abhängig	Folinsäure ^{III} , Lysin-Diät ^{IV} , Pyridoxin ^{IV}
AMT, GLDC	Enzymes of the glycine cleavage system	Glycin-Enzephalopathie	Natriumbenzoat ^{IV} , NMDA-Antagonist ^{IV}
ATP7A	ATPase, Cu (2+)-transporting, α -polypeptide	Menkes-Syndrom, Okzipitalhornsyndrom, spinale Muskelatrophien, distal, X-chromosomal 3	Kupfer ^{III}
BTBD	Biotinidase	Biotinidase-Mangel	Biotin ^{III}
ETFA, ETFB, ETFDH	Electron transfer flavoproteins	Glutarazidurie 2A	Lycinarne Ernährung ^{IV} , Carnitin Supplementierung ^{IV}
FOLR1	Folate receptor α	Neurodegeneration aufgrund von zerebraler Folattransportdefizienz	Folinsäure ^{III}
GAMT	Guanidinoacetate methyltransferase	Kreatintransporterdefekt Syndrome 2	Kreatin ^{III}
MOCS1	Molybdenum cofactor synthesis gene 1	Molybdän-Kofaktor-Defizienz A	Zyklische Pyranopterinmonophosphat (cPMP) ^{IV}
OTC	Ornithine carbamoyltransferase	Ornithin-Transcarbamylase-Mangel	Eiweißarme Ernährung ^{III}
PNPO	Pyridoxamine-5'-phosphate oxidase	Pyridoxamin-5'-Phosphat-Oxidase-Mangel	Pyridoxin ^{IV} , Pyridoxalphosphat
PSPH	Phosphoserine phosphatase	Phosphoserine-Phosphatase-Mangel	L-Serin-Supplementierung ^{IV}
<i>Proteinbiosynthese, Teilung, Proliferation – bezogen</i>			
CAD	Phosphate synthetase/aspartate transcarbamylase/dihydroorotase	Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathie	Uridin ^{III}
CLN6	CLN6 transmembrane proteine	Ceroidlipofuszinose, neuronal, 6, Ceroidlipofuszinose, neuronal, Kufs-Typ, Beginn im Erwachsenenalter	AT-GTX-501 ^{IV}
TPP1	Tripeptidyl peptidase 1	Coidlipofuszinose, neuronal, 2, spinocerebelläre Ataxie, autosomal rezessiv	Cerliponase alfa ^I
<i>Mitochondriale Proteine</i>			
COQ8A	Coenzyme q8a	Koenzym Q10-Mangel, primär, 4	Orale Hochdosis CoQ10 Supplementierung ^{IV} , Valproat vermeiden ^{IV}

*Die American Academy of Neurology Classification of Evidence wurde zur Bestimmung des Evidenzgrads verwendet. Tabelle mod. anhand Guerrini et al. 2021 [7]

Tab. 1 Monogene Epilepsien und Therapieansätze aufgrund der Kenntnis der molekulargenetischen Veränderung

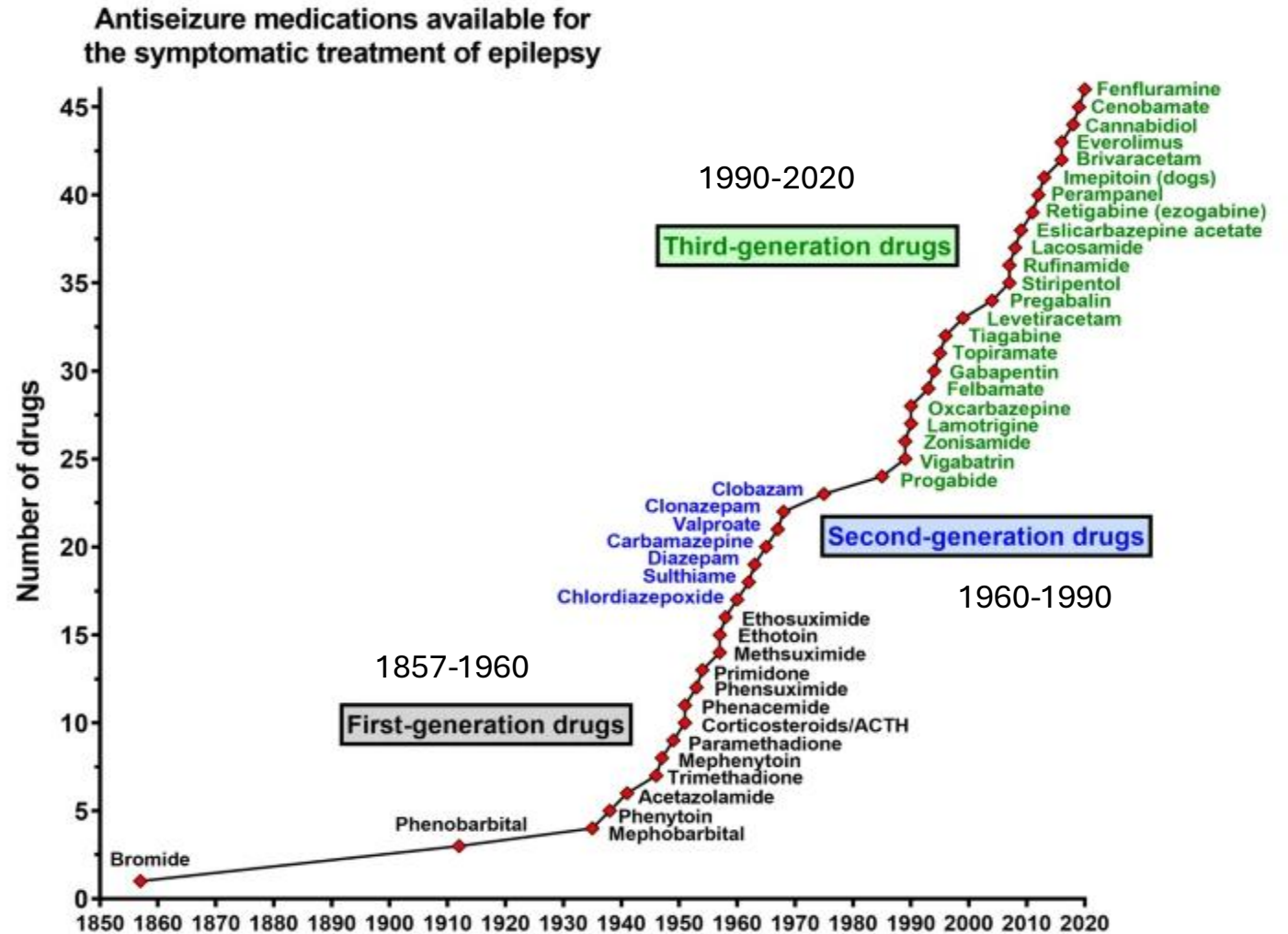
Genotyp	Phänotyp	Präzisionsansatz	Rationale	Evidenz
ADARB1	Maligne migrierende Säuglingsepilepsie	Perampanel	Gain-of-function des AMPA-Rezeptors	Explorativ
ALDH7A1	B6-abhängige Epilepsie	Pyridoxin, Lysin-restringierte Diät	Gestörter Lysin-Abbau	Belegte Wirksamkeit
CACNA1A	Absencen mit Ataxie, Epileptische Enzephalopathie	Aminopyridine für Loss-of-function-Varianten, Flunarizin für Gain-of-function-Varianten	Kompensation an synaptischer Transmitterfreisetzung, Calciumkanalblocker	Tiermodell, In-vitro-Daten, Einzelfallberichte
CAD	Epileptische Enzephalopathie	Uridin	Störung im Pyrimidin-Stoffwechsel	Belegte Wirksamkeit
CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2	Autosomal-dominante familiäre Frontallappenepilepsie	Nikotin	Desensibilisierung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors	Empirie, Einzelfallberichte
GNAO1	Ohtahara-Syndrom, epileptische Enzephalopathie mit Dystonie	Tiefenhirnstimulation	Etablierte Dystonietherapie	Einzelfallberichte
GRIA2	Entwicklungsstörung mit Epilepsie	Perampanel	Gain-of-function des AMPA-Rezeptors bei einzelnen Mutationen	Explorativ
GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D	Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien	Memantin, Dextrometorphan, Ketamin für Gain-of-function-Varianten, Serin für Loss-of-function	Bekannte Modulatoren am NMDA-Rezeptor	Explorativ, bisher Einzelfallbeschreibungen, In-vitro-Wirksamkeit

Präzisionstherapie

Möglichkeiten

- gängigen ASM - optimierter Einsatz
- verfügbarer Pharmaka umnutzen
- Substratersatz bei Mangel
- antiproliferative Therapie
- **Bockade eines Signalweges**
- neue Entwicklungen

20% der DEEs profitieren



Präzisionstherapie

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Everolimus (EVR)	Startdosis für Kinder unter 10 Jahren 6 mg/m ² ohne zusätzliche Enzyminduktoren, 9 mg/m ² bei zusätzlichen Enzyminduktoren, bei Patienten im Alter von 10–18 Jahren 5 und 8 mg/m ² , danach Aufdosierung am Blutspiegel orientiert.	Startdosis 5 mg/m ² ohne zusätzliche Enzyminduktoren und 8 mg/m ² bei zusätzlichen Enzyminduktoren, danach, Aufdosierung am Blutspiegel orientiert.	7–14 Tage	3–15 ng/ml = 5,2–15,7 nmol/l Relevant	Erhebliche Beeinflussung durch Enzyminduktoren und -inhibitoren.	Stomatitis, Durchfall, Ulzerationen im Mundraum, Nasopharyngitis, Wundheilungsstörungen, Aphthen, Fieber, Husten, Erbrechen, Exanthem, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Hyperlipidämie.	Zusatztherapie bei refraktären fokalen Anfällen bei tuberöser Sklerose, ab 2 Jahre.	

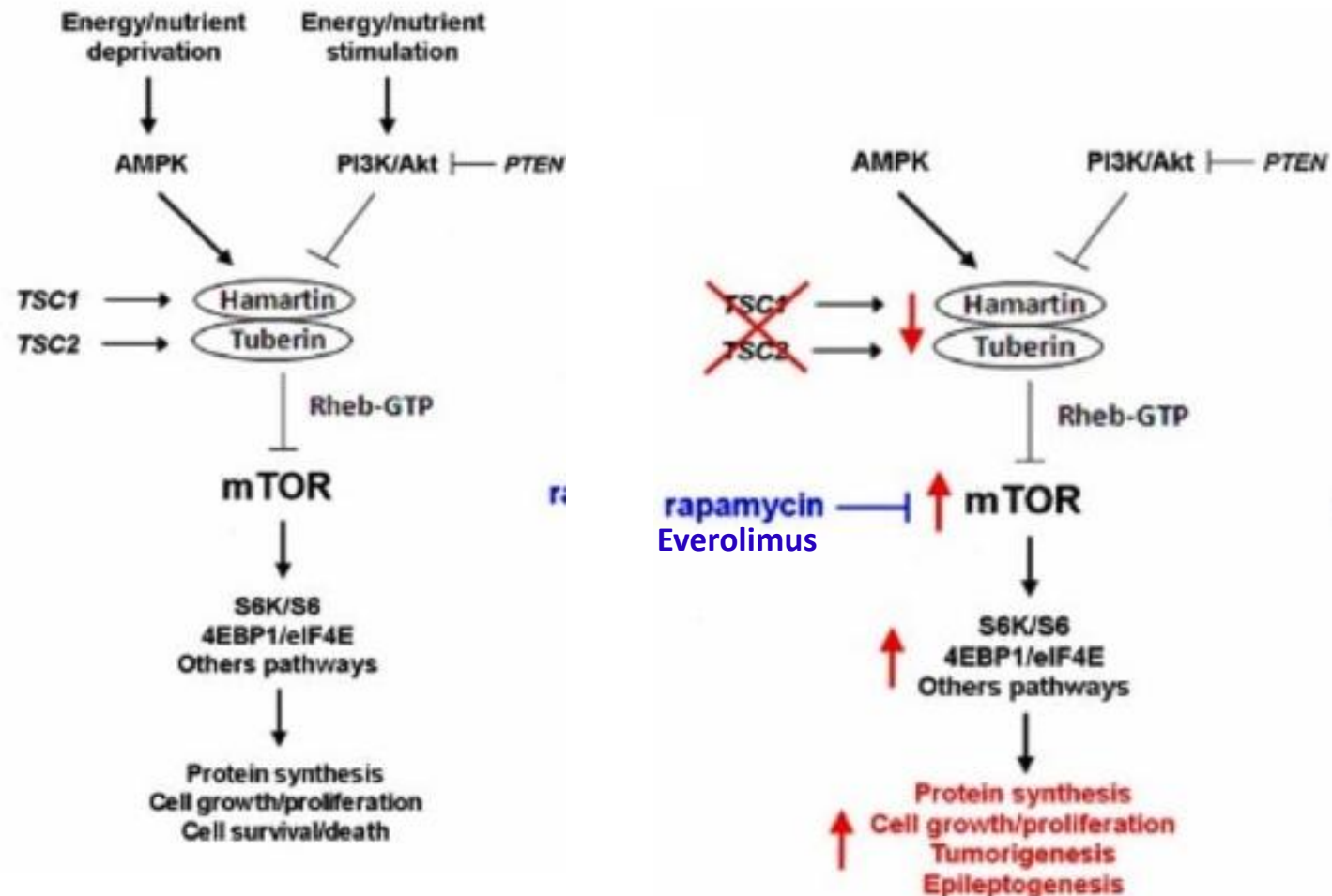
EVEROLIMUS (EVR)

- Zusatztherapie bei refraktären Anfällen bei TSC ab 2 LJ
- Absetzen im Infekt, Impfungen vorziehen
- erhebliche Beeinflussung durch Enzyminduktoren



Präzisionstherapie

EVEROLIMUS Pathophysiologie mTOR: mammalian target of rapamycin



Präzisionstherapie

VGB und TSC zur Prävention einer Epilepsie?

„Therapeutisches Konzept weg von symptomatischer Therapie hin zur präventiven, potenziell krankheitsmodifizierenden Strategie“

EPISTOP

- Behandlung
 - Präventive Behandlung mit VGB sobald EEG-Auffälligkeiten vor Manifestation von klinischen Anfällen
- Ergebnis
 - Signifikante Reduktion das Risiko für klinische Anfälle ($p = 0.03$), refraktäre Epilepsie ($p = 0.02$), West-Syndrom ($p < 0.001$)
- Conclusio
 - **Präsymptomatische VGB Therapie bei EEG-Auffälligkeiten kann Anfallsbeginn verzögern und das Risiko von infantilen Spasmen reduzieren!**

Präzisionstherapie

VGB und TSC zur Prävention einer Epilepsie?

„Therapeutisches Konzept weg von symptomatischer Therapie hin zur präventiven, potenziell krankheitsmodifizierenden Strategie“

PREVeNT

- ClinicalTrials NCT02849457; präventive VGB-Therapie < Alter 6 Mo (doppel-blind, PBO-kontrolliert)
 - präsymptomatische Behandlung mit VGB in kontrollierter Studien mit Ziel Kognition
- Ergebnis
 - keine Überlegenheit für kognitive Langzeitentwicklung
 - keine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Anzahl fokaler Anfälle oder der Entwicklung therapierefraktärer Epilepsie
- Ergebnis
 - **VGB hat keinen reproduzierbaren konsistenten Effekt auf die kognitive Entwicklung**

Präzisionstherapie

VGB und TSC zur Prävention einer Epilepsie?

„Therapeutisches Konzept weg von symptomatischer Therapie hin zur präventiven, potenziell krankheitsmodifizierenden Strategie“

PROTECT (VIRAP)

- Studie
 - Sirolimus vs. VGB zur Prävention einer Epi
 - Ergebnis
 - für mTOR-Inhibitoren sind im präklinischen und Tiermodell krankheitsmodifizierende Effekte auf neuronale Architektur und Verhalten belegt
 - belastbare Daten zum Outcome einer präsymptomatischen Behandlung mit Sirolimus in Bezug auf die langfristige kognitive Entwicklung stehen noch aus, sind aber erfolgsversprechend
 - Intrauterine mTOR-Inhibition ist nur bei bedrohlichen kardialen Manifestationen vorbehalten, noch keine gesicherte neurologische Outcome Daten
 - **mTOR-Inhibitoren Modellcharakter einer präzisionsmedizinischen Intervention**
- Paradigmenwechsel**



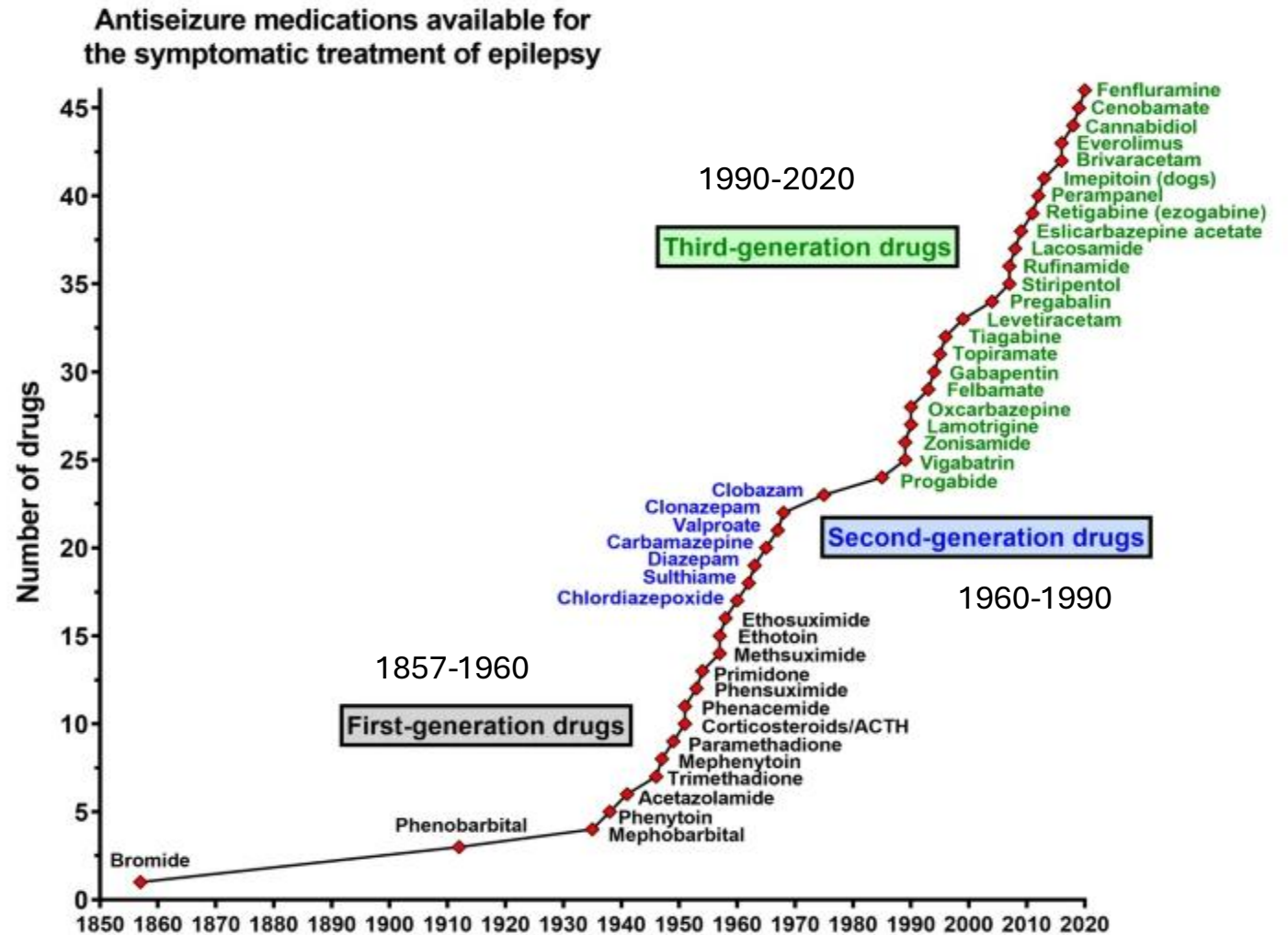
Deutschland, Österreich, USA, Polen

Präzisionstherapie

Möglichkeiten

- gängigen ASM - optimierter Einsatz
- verfügbarer Pharmaka umnutzen
- Substratersatz bei Mangel
- antiproliferative Therapie
- Blockade eines Signalweges
- **neue Entwicklungen**

20% der DEEs profitieren



Migrating Focal Seizures (EIMFS) CDKL5

Ganaxolon

- Neurosteroid (Synthetisches Derivat von Allopregnanolon)
- Modulation des GABA-A-Rezeptor-Komplexes (BZD-unabhängig)
- Zulassung für CDKL5 Defizienz 2-17 Jahren (Fortführung über 18 LJ möglich)

- Randomisierte, PBO-kontrollierte, Doppelblind Phase 3 Studie (NCT03572933)
 - signifikante Reduktion bilateral tonischer/klonischer, gen. tonisch-klonischer, und atonischer Anfälle (Median 32% vs 4% PBO; 17-Wo-Daten)
 - $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallsfrequenz: 25% vs. 10% PBO (n.s.)
 - AE/SAE vergleichbar häufig, unter Ganaxolon am häufigsten Somnolenz, Fieber, Infekte

- FDA Zulassung (2022) und EMA Zulassung (Juli 2023) (Handelsname Ztalmy®) zur Behandlung von Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5 (CDKL5)-Defizienzstörung (CDD).



DRAVET-SYNDROM (DS)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Zorevunersen in Children and Adolescents with Dravet Syndrome

L. Laux,¹ J. Sullivan,² M.S. Perry,³ A. Brunklaus,⁴ A. Desurkar,⁵ J.M. Schreiber,⁶

N Engl J Med 2026;394:969-82.

DOI: 10.1056/NEJMoa2506295

Copyright © 2026 Massachusetts Medical Society.

- Zorevunersen (TANGO Technologie - Antisense-Oligonucleotid) mit dem Ziel der Wiederherstellung des Ionenkanals
- ersten klinischen Anwendungsstudie bei 81 Patienten mit Dravet-Syndrom Anfallsreduktion von 50-61%!
- LP notwendig – zentralnervöse Störungen

Received: 6 May 2025 | Accepted: 29 July 2025

DOI: 10.1111/dmcn.16475

INVITED REVIEW

State-of-the-art management of Dravet syndrome

Alejandra Vasquez | Elaine C. Wirrell 

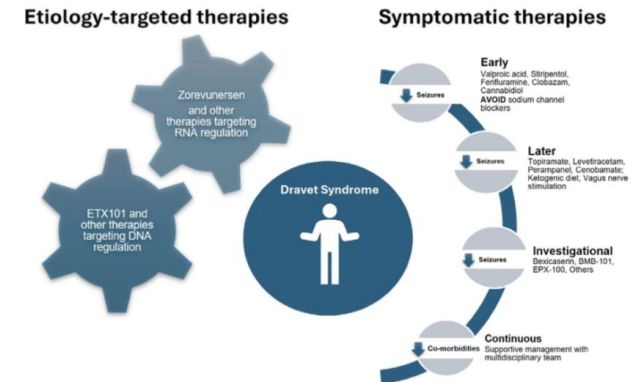


FIGURE 1 Current management of Dravet syndrome, including the antiseizure therapies (symptomatic therapies) currently used both early and later on in the disease course, as well as investigational therapies. Currently used therapies have minimal impact on comorbidities because they do not target the underlying etiology leading to these. Future etiology-targeted therapies, if proven efficacious and safe, will probably be used as early as possible after diagnosis together with symptomatic therapies to lessen both seizure burden and comorbidities. Timely initiation of such therapies will be key to maximizing their impact.

FoBi Basismodul I – Therapie der kindlichen Epilepsien im Säuglingsalter

- Therapeutische Strategien im Säuglingsalter benötigen häufig einen Off-label-Einsatz von ASM (1)
- Behandlungsversuch mit Pyridoxin (Vitamin B6) wird für Neugeborenenanfälle in allen Behandlungsrichtlinien empfohlen (2)
- Bei der Behandlung von infantilen Spasmen ist Cortison und Vigabatrin first-line einzustufen. (3)
- Präventive Therapie bei TSC hat das Potenzial, die Epileptogenese günstig zu beeinflussen. MTOR- Inhibitoren haben Modellcharakter einer präzisionsmedizinischen Intervention - Paradigmenwechsel (4)
- Zorevunersen (Antisense-Oligonucleotid) zeigt in einer ersten klinischen Anwendungsstudie bei 81 Patienten mit Dravet-Syndrom eine Anfallsreduktion von 50-61% (5). Die Identifizierung genetischer Ursachen und damit der zugrundeliegenden Funktionsstörung erlaubt in einer zunehmenden Anzahl von genetischen Epilepsien die Entwicklung individualisierter und spezifischer Therapieansätze („Präzisionstherapie“) (6,7)

Zum Nachlesen....

1. Strzelczyk A. Off-label-Use von anfallssuppressiver und immunsuppressiver Medikation bei Epilepsien. ClinEpileptol2025-38:54–62. <https://doi.org/10.1007/s10309-024-00735-z>
2. Hartmann H. et al. Pharmakotherapie bei Neugeborenen. Clin Epileptol 2025 · 38:214–219 <https://doi.org/10.1007/s10309-025-00760-6>
3. Korinthenberg R, Bast T, Haberlandt E, Stephani U, Strzelczyk A, Rücker G. Efficacy and safety of corticosteroids and ACTH in epileptic syndromes beyond Infantile Epileptic Spasms Syndrome (IESS): A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2024 May;65(5):1155-1175. doi: 10.1111/epi.17918. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38411568.
4. Driedger and Syrbe. Präventive Therapie bei tuberöser Sklerose: Konzepte, Evidenz und offene Fragen. Clinical Epileptology | Ausgabe 2/2026
5. Laux L. Zorevunersen in Children and Adolescents with Dravet Syndrome. N Engl J Med 2026 Mar 5;394(10):969-982. doi: 10.1056/NEJMoa2506295
6. Scheffer et al Developmental and epileptic encephalopathies. Nat Rev Dis Primers. 2024 Sep 5;10(1):61. doi: 10.1038/s41572-024-00546-6
7. S. Syrbe. Präzisionsmedizin für genetische Epilepsien – am Anfang des Weges? Z. Epileptol. 2021 · 34:161–167 <https://doi.org/10.1007/s10309-021-00409-0>

**Danke für
die
Aufmerksamkeit !**

