

Z. Epileptol. 2021 · 34:168–174
<https://doi.org/10.1007/s10309-020-00393-x>
Angenommen: 16. Dezember 2020
Online publiziert: 6. Januar 2021
© Der/die Autor(en) 2021



Laurent M. Willems^{1,2,3} · Adam Strzelczyk^{1,2,3,4} · Felix Rosenow^{1,2,3}

¹ Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main und Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Goethe Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

² LOEWE „Center für Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER)“, Goethe Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

³ Tuberoöse-Sklerose Zentrum Frankfurt am Main, Goethe Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

⁴ Klinik für Neurologie und Epilepsiezentrum Hessen, Philipps-Universität Marburg, Marburg (Lahn), Deutschland

Everolimus als krankheits-spezifische Therapieoption bei mit tuberöser Sklerose assoziierter, therapierefraktärer Epilepsie – ein systematischer Überblick

Tuberöse Sklerose (tuberöse Sklerose-Komplex, „tuberous sclerosis complex“ [TSC]) ist eine seltene genetische Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 1 pro 5000 bis 8000 [1–3]. TSC zeigt einen autosomal-dominanten Erbgang, wobei sich lediglich 30 % der Fälle auf eine Mutation oder Deletion im Genom eines Elternteils zurückführen lassen. Bei etwa 70 % der Betroffenen liegt eine sporadische Erkrankung mit spontaner Mutation vor. Bisher konnten 2 unterschiedliche Gene identifiziert werden, die zu einer TSC-Erkrankung führen und auf Chromosom 9, Genlocus q34 (TSC1, Hamartin) bzw. Chromosom 16, Genlocus p13.3 (TSC2, Tuberin) kodiert sind. Pathophysiologisch kodieren TSC1 und TSC2 zentrale Proteine des TSC-Proteinkomplexes, dem eine kritische modulierende Funktion des Mitose-regulierenden mTOR-Komplexes 1 zukommt („Tumorsuppressorgene“) [4]. Patienten mit TSC weisen einen dysfunktionalen TSC-Proteinkomplex auf, was sich u.a. durch Malignome in multiplen Organen manifestieren kann. Neben pathognomonischen Hautveränderungen, Angiomyolipomen der

Nieren, Rhabdomyomen oder Entwicklungsverzögerungen („TSC-associated neuropsychiatric disorders“ [TANDs]) sind epileptische Anfälle ein häufiges und in der Regel frühes Symptom einer TSC-Erkrankung. Im Krankheitsverlauf lassen sich bildgebend häufig zerebrale Tubera, subepidermale Knötchen oder subependymale Riesenzellastrzytome („subependymal giant cell astrocytoma“ [SEGA]) darstellen, welche z.T. als Anfallsursprungszone identifiziert werden konnten [1, 4].

TSC-assoziierte Epilepsien manifestieren sich zumeist innerhalb der ersten 3 Lebensjahre, wobei initial meist fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung sowie infantile Spasmen auftreten. Eine Behandlung mit Vigabatrin oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) führt in den meisten Fällen zu einer kurzfristigen Besserung der epileptischen Anfälle. Ein Großteil der Betroffenen entwickelt jedoch eine medikamentös therapierefraktäre Epilepsie mit meist generalisiert tonisch-klonischen Anfällen als Hauptsemiotologie, was eine enorme Belastung für die Erkrankten und deren Umfeld darstellt

[2, 5, 6]. Neben individuellen symptomatischen Therapieansätzen einzelner Organmanifestationen der Erkrankung wurde 2010 der mTOR-Inhibitor Everolimus (EVE, 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin) in den USA für die Behandlung von TSC-assoziierten SEGAs zugelassen, wobei die Zulassung 2012 um die Behandlungsindikation renaler Angiomyolipome erweitert wurde. Seit 2017 besteht zudem in der Europäischen Union eine Zulassung für die Behandlung medikamentös therapierefraktärer TSC-assoziiierter Epilepsien mit fokale eingeleiteten Anfällen [7, 8].

Das Ziel dieses systematischen Reviews ist die Aufarbeitung der bestehenden Evidenz einer syndromspezifischen Behandlung von TSC-assoziierten Epilepsien mit EVE.

Methodik

Das vorliegende Review basiert auf einer systematischen Literaturrecherche, welche im Oktober 2020 über die Metadatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>) unter Einbezug der MEDLINE-, EMBASE- und Cochra-

Tab. 1 Effizienz, Verträglichkeit und Nebenwirkungen von EVE bei TSC-assoziiierter, therapierefraktärer Epilepsie: verfügbare prospektive und retrospektive Studien [12, 15–20]

Publikation	Studiendesign & Population				TSC-Mutation	Effizienz ≥ 50 % Anfallsreduktion (%)	Verträglichkeit	
	Layout	n	Geschlecht ♀/♂ (%)	Alter			NW (%)	Häufige NW (%)
Wiegand et al. 2013 [15]	Prospektive Studie „Compassionate Use“	7	57/43	2–12	TSC1 & TSC2	50	100	71 % Rhinitis 57 % Erkältung 57 % Gastroenteritis 57 % Atemwegsinfekt 29 % Otitis media
French et al. 2016 [21]	Randomisierte, doppelt blinde Studie (EXIST-3)	366	48/52	2–56	TSC1 & TSC2	28–40	94	60 % Stomatitis 20 % Diarrhö 17 % Fieber 14 % Atemwegsinfekt
Krueger et al. 2016 [16]	Prospektive offene Phase-I/II-Studie	20	50/50	2–21	TSC1	73	100	Stomatitis Infektionen Aphten
Samueli et al. 2016 [17]	Prospektive offene monozentrische Studie	15	40/60	1–18	TSC1 & TSC2	80	93	66 % Stomatitis 53 % Dyslipidämie 16 % Hypertriglyzeridämie 13 % Leukopenie 7 % virale Infektionen
Curatolo et al. 2018 [24]	Post-hoc-Analyse der EXIST-3-Studie	299	47/53	2–18	TSC1 & TSC2	18–60	38–45	Fieber Diarrhö Stomatitis/Aphten Oberer Atemwegsinfekt Übelkeit/Erbrechen
Franz et al. 2018 [22]	Prospektive offene Verlängerungsstudie der EXIST-3-Studie	361	48/52	2–56	TSC1 & TSC2	58	40	68 % Stomatitis 35 % Fieber 29 % Durchfall 24 % Pharyngitis 22 % oberer Atemwegsinfekt
Krueger et al. 2018 [18]	Retrospektive multizentrische Studie	39	33/67	16 ± 7 ^a	TSC1 & TSC2	64	78	69 % Sinusitis/Otitis 36 % Stomatitis/Aphten 26 % banale Infektionen 26 % Ausschlag 18 % Gastroenteritis
Mizuguchi et al. 2019 [23]	Post-hoc-Analyse der EXIST-3-Studie (Japan)	24	33/67	3–16	TSC1 & TSC2	30	100	100 % Stomatitis 50 % Nasopharyngitis 20 % Bronchitis 20 % Diarrhö 20 % Appetitlosigkeit
Saffari et al. 2019 [19]	Retrospektive multizentrische Studie	11	27/73	0–6	TSC1 & TSC2	91	71	45 % rezidivierende Infekte 27 % Cholesterinerhöhung 18 % Phosphaterhöhung 18 % Erhöhung Cholinesterase 18 % Lymphozyto-/Neutropenie
Svarrer et al. 2019 [12]	Retrospektive Registerstudie	4	50/50	2–7	TSC1 & TSC2	100	75	25 % Stomatitis, 25 % Exanthem 50 % Diarrhö 25 % Neutropenie
Kadish et al. 2020 [20]	Prospektive monozentrische Studie	15	27/73	1–31	TSC1 & TSC2	27	n.a.	n.a.

TSC Tuberöse Sklerose-Komplex, n Anzahl, ♀ weiblich, ♂ männlich, NW Nebenwirkungen, n.a. nicht angegeben

^aMittelwert ± Standardabweichung

ne-Datenbanken erfolgte. Zur Maximierung der Trefferwahrscheinlichkeit wurden unterschiedliche Suchtermini genutzt, die sich aus den Begriffen „tuberous sclerosis“, „epilepsy“, „seizures“ und „everolimus“ zusammensetzten und mittels Boolescher Operatoren kombiniert wurden. Bei der anschließenden Auswertung wurden nur Studien an Menschen berücksichtigt, wobei sich an den „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“ (PRISMA) orientiert wurde [9, 10]. Darüber hinaus wurden bereits verfügbare Reviews und Metaanalysen verwendet, um Publikationen zu identifizieren, die durch den Suchalgorithmus nicht detektiert wurden [11–14]. Zwecks besserer Lesbarkeit sowie bei zumeist niedrigen Patientenzahlen pro Publikation wurden alle Prozentzahlen kaufmännisch auf- bzw. abgerundet.

Ergebnisse

Literaturrecherche. Die systematische Literaturrecherche erbrachte insgesamt 84 Publikationen, hiervon 34 für den Term „Everolimus“ AND „Tuberous Sclerosis“ AND „Epilepsy“ (40%) und 50 für den Term „Everolimus“ AND „Tuberous Sclerosis“ AND „Seizures“ (60%). Drei zuvor nicht erfasste Publikationen wurden aus Übersichtsarbeiten ergänzt (4%). Nach Ausschluss von 9 Publikationen, die durch beide Suchtermini detektiert worden waren (11%), wurden die verbleibenden 78 Publikationen (93%) im Hinblick auf ihren Inhalt analysiert, wobei 59 Arbeiten ausgeschlossen wurden, da diese (1) keine Originalarbeiten waren, (2) keine humanen Daten enthalten waren oder (3) kein direkter thematischer Zusammenhang erkennbar war. Die residualen 19 Studien (23%) gingen in die qualitative Analyse dieses Reviews ein. Eine qualitative Metaanalyse war aufgrund der Datenlage nicht sinnvoll (▣ Abb. 1).

Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit. Unter den eingeschlossenen Publikationen konnten 11 prospektive bzw. retrospektive Studien ausgewertet werden (68%), die zusammengenommen über 1161 Patienten (nach Ausschluss

Z. Epileptol. 2021 · 34:168–174 <https://doi.org/10.1007/s10309-020-00393-x>
© Der/die Autor(en) 2021

L. M. Willems · A. Strzelczyk · F. Rosenow

Everolimus als krankheitsspezifische Therapieoption bei mit tuberöser Sklerose assoziierter, therapierefraktärer Epilepsie – ein systematischer Überblick

Zusammenfassung

Tuberöse Sklerose („tuberous sclerosis complex“ [TSC]) ist eine seltene genetische Erkrankung, die neben kutanen und viszeralen Organmanifestationen typischerweise bereits in einem sehr frühen Erkrankungsstadium mit einer schweren, meist therapierefraktären Epilepsie einhergeht. Aufgrund seiner direkten Wirkung am durch TSC dysregulierten mTOR-Signalweg sowie der synergistischen Effekte auf andere Organmanifestationen

kommt das Rapamycin-Derivat Everolimus (EVE) zunehmend zur Anwendung. Ziel dieses systematischen Reviews ist, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von EVE bei Patienten mit TSC-assoziiierter, therapierefraktärer Epilepsie aufzuarbeiten.

Schlüsselwörter

TSC · Epileptische Anfälle · Gezielte Therapie · Personalisierte translationale Therapie

Everolimus as disease-specific treatment option in tuberous sclerosis complex-associated drug refractory epilepsy—a systematic review

Abstract

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare genetic disease that is, besides cutaneous and visceral organ manifestations, typically associated with a severe, usually drug refractory epilepsy at a very early stage of the disease. Due to its direct effect on the mTOR signaling pathway dysregulated by TSC and its synergistic effects on other organ manifestations, the rapamycin derivative

everolimus (EVE) is increasingly being used. The aim of this systematic review is to evaluate the efficacy, safety and tolerability of EVE in patients with TSC-associated, refractory epilepsy.

Keywords

TSC · Seizures · Targeted therapy · Tailored therapy · Personalized medicine

doppelt eingeschlossener Patienten 477) mit Aberrationen im *TSC1*- und/oder *TSC2*-Gen sowie fehlendem Mutationsnachweis im Alter von 0 bis 56 Jahren berichteten. Eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ (oder vergleichbares Äquivalent) wurde in 27–100% der Fälle beschrieben. Therapieassoziierte Nebenwirkungen traten in 28–100% der berichteten Fälle auf, wobei auch hier überwiegend Folgen der Immunsuppression durch EVE, Lipidstoffwechselstörungen sowie Blutbildveränderungen beobachtet wurden (▣ Tab. 1; [12, 15–20]). Unter diesen Studien konnte eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie (EXIST-3) identifiziert werden, die EVE als Add-on-Therapie bei TSC-assoziierten refraktären Epilepsien mit fokalem Anfallsbeginn untersucht. Insgesamt wurden 366 Patienten im Alter von 2 bis 65 Jahren an 99 Zentren in

25 Ländern eingeschlossen und randomisiert auf eine Placebo- ($n = 119$) sowie eine Verumgruppe ($n = 117$, 3–7 ng/ml) mit niedrigerem und eine Verumgruppe mit höherem EVE-Zielspiegel ($n = 130$, 9–15 ng/ml) verteilt. Für die Verumgruppen konnten ein therapeutisches Ansprechen mit $\geq 50\%$ Anfallsreduktion in 28% (niedriger Zielspiegel) bzw. 40% (höherer Zielspiegel) sowie eine mittlere prozentuale Anfallsreduktion von 29% bzw. 40% gezeigt werden. Therapieassoziierte relevante Nebenwirkungen werden unter EVE häufig berichtet, zumeist in Form von leichten und transienten Infekten infolge der systemischen Immunmodulation, z. B. Stomatitis, Diarrhö, Nasopharyngitis oder Infektionen des oberen Atemwegs [21]. Neben der EXIST-3-Studie wurden in diesen Review eine offene Langzeit-Verlängerungsstudie, die aus dem glei-

Tab. 2 Effizienz, Verträglichkeit und Nebenwirkungen von EVE bei TSC-assoziiierter, therapierefraktärer Epilepsie: verfügbare Fallberichte und Fallserien [12, 15–20]

Publikation	Studiendesign & Population					Effizienz	Verträglichkeit	
	Layout	n	Geschlecht ♀/♂ (%)	Alter	TSC-Mutation	≥ 50% Anfallsreduktion (%)	NW (%)	Häufige NW (%)
Wheless et al. 2015 [31]	Fallbericht	1	100/0	13	TSC2	100	0	–
Hwang et al. 2016 [30]	Fallbericht	1	0/100	3	TSC2	100	0	–
Moavero et al. 2016 [29]	Fallbericht	1	0/100	2	TSC2	100	n.a.	n.a.
Kilincaslan et al. 2017 [28]	Fallserie	6	33/67	7–23	n.a.	100	83	50% Stomatitis 33% Dyslipidämie 17% Aggression 17% Verstopfung
Mingarelli et al. 2018 [27]	Fallbericht	1	100/0	15	TSC1	100	0	n.a.
Samueli et al. 2018 [32]	Fallserie	4	0/100	0–3	TSC2	50	100	67% Hypertriglyceridämie 50% virale Infekte 25% Impetigo contagiosa 25% Pharyngitis
Wiemer-Kruel et al. 2019 [25]	Fallbericht	1	100/0	6	TSC2	0	100	Interaktion mit CBD, gesteigerte Serumspiegel
Yui et al. 2020 [26]	Fallbericht	1	100/0	8	n.a.	0	0	–

TSC Tuberöse Sklerose Komplex, n Anzahl, ♀ weiblich, ♂ männlich, NW Nebenwirkungen, n.a. nicht angegeben

^aMittelwert ± Standardabweichung

chen Patientenkollektiv rekrutiert hatte [22], sowie mehrere Post-hoc-Analysen eingeschlossen ([23, 24]; **Tab. 1**).

Zudem konnten 8 Fallberichte oder Fallserien (42%) mit insgesamt 16 Patienten mit Mutationen im *TSC1*- oder *TSC2*-Gen sowie fehlendem Mutationsnachweis im Alter von 0 bis 23 Jahren ausgewertet werden. Eine Anfallsreduktion ≥ 50% (oder vergleichbares Äquivalent) wurde in 12/16 Patienten beschrieben (75%). Therapieassoziierte Nebenwirkungen bei 75%, wobei überwiegend Folgen der Immunsuppression durch EVE sowie Lipidstoffwechselstörungen und Stimmungsänderungen beschrieben sind (**Tab. 2**; [25–32]).

Diskussion

Maßgeschneiderte Therapieansätze sind über die letzten Jahre zunehmend in den Fokus der medizinischen Forschung gerückt und gelten insbesondere im Bereich der Epileptologie als vielversprechende zukünftige Behandlungsoptionen [33–35]. Mit EVE steht bei Patienten mit TSC eines der wenigen, bereits

aktuell verfügbaren krankheitsspezifischen und krankheitsmodulierenden („disease modifying therapy“ [DMT]) Medikamente in der Behandlung von Epilepsie zur Verfügung, wobei EVE pathophysiologisch unmittelbar in den durch die bisher bekannten Mutationen des *TSC1*- oder *TSC2*-Gens eingreift und die fehlende regulierende Funktion des TSC-Proteinkomplexes auf den mTOR-Signalweg zumindest teilweise zu restituieren vermag [4, 35]. Aufgrund der direkten Wirkweise auf den deregulierten Signalweg wurde in den letzten Jahren sogar über eine potenzielle primärprophylaktische Therapie mit EVE zur Unterbindung oder Modifikation der Epileptogenese bei TSC diskutiert [35]. Des Weiteren kommt eine mTOR-Inhibition hypothetisch auch als Präzisionstherapie anderer genetischer Erkrankungen, die zu einer mTOR-Disinhibition führen, infrage. Hier ist insbesondere die familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci (FFEVF) auf der Basis von Mutationen im *DEPDC5*-, *NPRL2*- oder *NPRL3*-Gen zu nennen [36].

Auch wenn die Anzahl an verfügbaren Publikationen über die Effizienz, Verträglichkeit und Sicherheit von EVE bei TSC-assoziiierter, therapierefraktärer Epilepsie noch gering ist, so zeigen neben einzelnen Fallberichten, Fallserien oder kleineren retrospektiven oder prospektiven Studien insbesondere die Resultate der EXIST-3-Studie [21] sowie deren Verlängerungsstudie und Post-hoc-Subgruppenanalysen vielversprechende Resultate mit einem Ansprechen bei 18–60% der Behandelten [22–24]. Hierbei konnte insbesondere für die mit einer höheren EVE-Dosierung behandelten Patienten (Zielerumkonzentration von 9–15 ng/l) ein besseres Ansprechen gezeigt werden [21]. Hinweise auf eine verminderte Wirkung bei längerer Einnahme fanden sich nicht, vielmehr profitierten Patienten, die initial auf EVE eine Anfallsreduktion zeigten, über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren langfristig von der Therapie [22]. Zudem sind in der Literatur Fälle berichtet, bei denen das Absetzen von EVE zu einer deutlichen Anfallszunahme geführt hatte, weswegen ein solcher Schritt kritisch

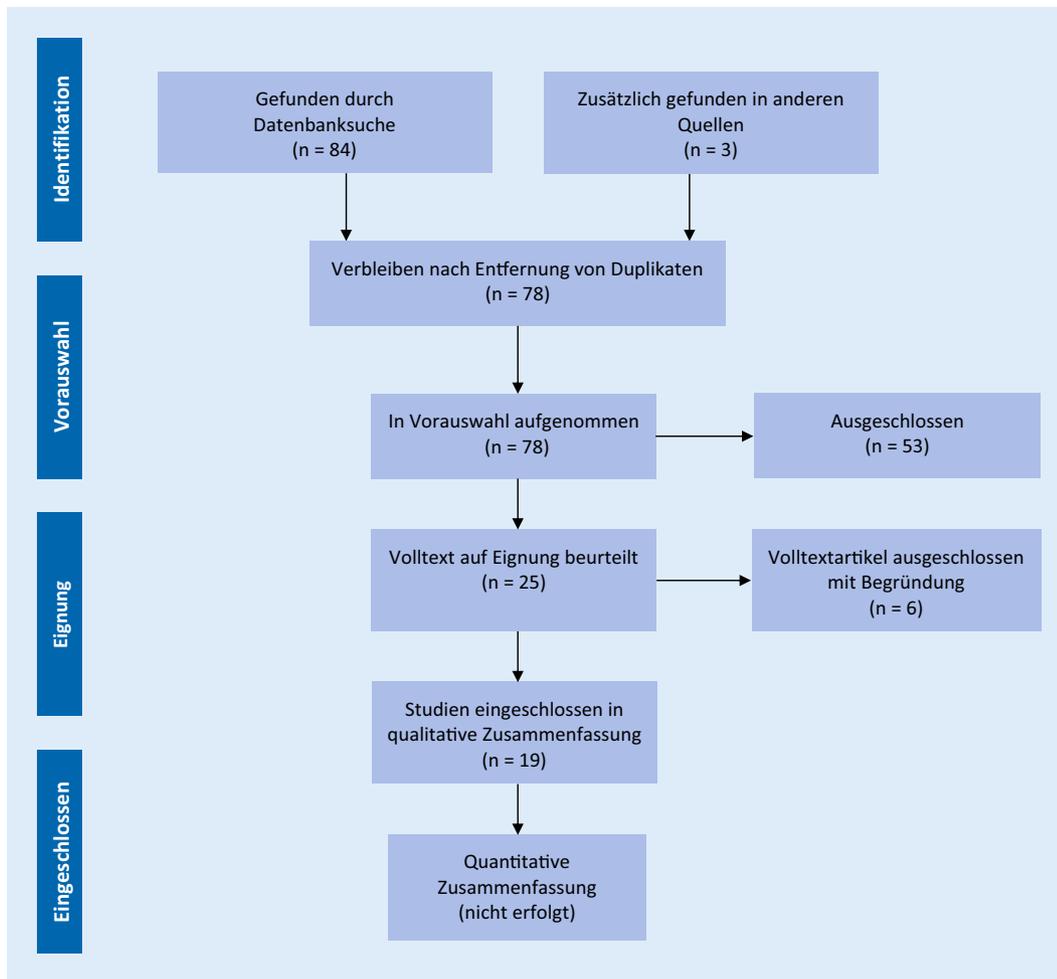


Abb. 1 ◀ PRISMA („Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses“-Flussdiagramm nach Bernardo et al. [9], mod. und übersetzt nach Ziegler et al. [10])

geprüft werden sollte [27]. Eine über die qualitative Auswertung hinausgehende systematische Metaanalyse war aufgrund der niedrigen Anzahl größerer retrospektiver oder prospektiver Studien sowie deren unterschiedlichen Designs nicht sinnvoll. Zusammenfassend besteht gemäß dem etablierten OXFORD-Klassifikationssystems des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) eine Klasse-B-Evidenz für die Effizienz von EVE bei TSC-assoziierten, therapieresistenten Epilepsien [37]. Aufgrund der Übereinstimmung der prospektiven und retrospektiven Studien schätzen die Autoren dieses Reviews den therapeutischen Effekt gemäß der GRADE (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-Skala als „hoch“ (Grad 1) ein [38].

Die Verträglichkeit einer Therapie mit EVE scheint akzeptabel, wobei ein Großteil der Patienten transiente therapieas-

soziierte Nebenwirkungen zeigt, welche meist Folge der allgemeinen Immunsuppression oder Veränderungen von Blutbild bzw. Blutfetten waren [35]. Wichtig in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen sowie die Interaktion mit anderen Medikamenten scheint insbesondere die Metabolisierung über das hepatische Zytochrom-P-System (insbesondere CYP 450 3A4), weswegen z. B. die Einnahme von Cannabidiol oder anderen über CYP 450 3A4 verstoffwechselten Medikamenten zu einem kritischen Anstieg des Serumspiegels von EVE führen kann [25]. Im Rahmen weniger Studien kam es zu Todesfällen unter Probanden, die mit EVE in Verbindung gebracht wurden – meist durch Pneumonien oder andere schwere Infekte als Folge der systemischen Immunsuppression [22, 24]. Zudem muss bedacht werden, dass der Einsatz von Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit EVE vermieden wer-

den sollte [39]. Vor Beginn der Therapie sollte daher ein Abgleich des Impfausweises mit den empfohlenen Impfungen der ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts (RKI) erfolgen. Bei Patienten < 18 Jahren, bei denen keine unmittelbare Behandlungsindikation besteht, wird der Abschluss der empfohlenen Kinderschutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen seitens des Herstellers empfohlen. Darüber hinaus sind unter EVE Komplikationen bei der Wundheilung beschrieben, was typisch für alle Rapamycin-Derivate ist [39]. Absehbare Operationen sollten daher vor Beginn der Therapie erfolgen. Zudem stellen die – zugegeben seltene – hereditäre Galaktoseintoleranz sowie vollständiger Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption eine Kontraindikation der Einnahme von EVE dar [39].

Neben den geschilderten medizinischen und krankheitsmodifizieren-

den Aspekten einer Behandlung mit EVE erscheint eine frühe suffiziente und krankheitsspezifische antikonvulsive Therapie auch aus ökonomischen und gesellschaftlichen Aspekten von Relevanz. Mit Behandlungskosten bis zum 83.000 € pro Krankheitsjahr verursacht TSC hohe krankheitsspezifische Kosten sowie eine im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhte Mortalität von 5–8% über einen Zeitraum von 8 bis 17 Jahren [2]. Da insbesondere aktive Epilepsien mit hohen Krankheitskosten korrelieren, scheint eine frühe und effiziente antikonvulsive Therapie aus medizinökonomischer Sicht erstrebenswert. Die sowohl mit einer progredienten TSC als auch mit einer aktiven Epilepsie einhergehende Reduktion der Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit TSC-assoziiierter Epilepsie sowie deren Bezugspersonen stellt einen weiteren gewichtigen Grund für eine adäquate Behandlung von Anfällen und Grunderkrankung dar [2, 40–44].

Fazit für die Praxis

Patienten mit TSC-Erkrankung und therapieresistanter Epilepsie sollten frühzeitig über eine Behandlung mit EVE beraten werden, wobei neben der positiven Auswirkung auf die Anfallsfrequenz auch sonstige Organmanifestationen und Symptome berücksichtigt werden sollten. Vor Beginn der EVE-Therapie ist aufgrund der Komplexität der TSC-Erkrankungen eine interdisziplinäre Besprechung des individuellen Krankheitsfalls sowie, soweit noch nicht geschehen, eine Anbindung an eines der deutschen Tuberöse-Sklerose-Zentren zu empfehlen (weitere Informationen s. www.tsdev.info).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Felix Rosenow, MHBA
Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main und Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Goethe Universität Frankfurt am Main
Schleusenweg 2–16, 60528 Frankfurt am Main, Deutschland
Rosenow@med.uni-frankfurt.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Strzelczyk erhielt Beratungs-, Referentenhonorare und/oder Unterstützung für Forschungsvorhaben von Arvelle Therapeutics, Desitin Arzneimittel, Eisai, GW Pharma, LivaNova, Marinus pharmaceuticals, Medtronic, Sage Therapeutics, UCB Pharma und Zogenix. F. Rosenow erhielt Beratungs-, Referentenhonorare von Arvelle Therapeutics, Desitin Arzneimittel, Eisai GmbH, GW Pharma, Medtronic, Novartis, UCB Pharma und der LMU München. Er erhielt Forschungsförderungen von Eisai GmbH, DFG, der Europäischen Kommission (FP7) dem BMBF (ERAPerMed Programm), den Hessischen Ministerien für Wissenschaft und Kunst und für Soziales und Integration und dem Detlev-Wrobel-Fonds für Epilepsieforschung Frankfurt. L.M. Willems gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Randle SC (2017) Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatr Ann* 46(4):e166–e171
2. Zollner JP, Franz DN, Hertzberg C, Nabbout R, Rosenow F, Sauter M et al (2020) A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis* 15(1):23
3. Hong CH, Darling TN, Lee CH (2009) Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. *Neuroepidemiology* 33(4):335–341
4. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elferich P, Wouters C, Maat-Kievit A et al (2005) Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype—phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in

tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 13(6):731–741

5. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M et al (2018) Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 22(5):738–748
6. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R et al (2017) Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA)—baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 12(1):2
7. Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN (2013) Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 80(6):574–580
8. Lechuga L, Franz DN (2019) Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 19(10):913–925
9. Bernardo WM (2017) PRISMA statement and PROSPERO. *Int Braz J Urol* 43(3):383–384
10. Ziegler A, Antes G, König IR (2011) Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. *Dtsch Med Wochenschr* 136:e9–e15
11. Samanta D (2020) An updated review of tuberous sclerosis complex-associated autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol* 109:4–11
12. Svarrer EMM, Fischer CM, Frederiksen MG, Born AP, Hoei-Hansen CE (2019) Everolimus as adjunctive treatment in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy in children. *Dan Med J* 66(12):A5582
13. Overwater IE, Rietman AB, van Eeghen AM, de Wit MCY (2019) Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives. *Theor Clin Risk Manag* 15:951–955
14. Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E (2018) mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. *Expert Rev Neurother* 18(3):185–201
15. Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz DN (2013) Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: a treatment option? *Eur J Paediatr Neurol* 17(6):631–638
16. Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, Talley CM, Agricola K, Tudor C et al (2016) Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology* 87(23):2408–2415
17. Samuelli S, Abraham K, Dressler A, Groppe G, Muhlechner-Fahrngruber A, Scholl T et al (2016) Efficacy and safety of everolimus in children with TSC—associated epilepsy—pilot data from an open single-center prospective study. *Orphanet J Rare Dis* 11(1):145
18. Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, Devinsky O, Ess K, Tzadok M et al (2018) Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC): multicentre clinical experience. *Eur J Paediatr Neurol* 22(6):1066–1073
19. Saffari A, Brosse I, Wiemer-Kruel A, Wilken B, Kreuzaler P, Hahn A et al (2019) Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age—a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):96
20. Kadish NE, Riedel C, Stephani U, Wiegand G (2020) Developmental outcomes in children/adolescents and one adult with tuberous sclerosis complex (TSC) and refractory epilepsy treated with everolimus. *Epilepsy Behav* 111:107182

21. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R et al (2016) 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* 388(10056):2153–2163
22. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R et al (2018) Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract* 8(5):412–420
23. Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M et al (2019) Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain Dev* 41(1):1–10
24. Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T et al (2018) Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2(7):495–504
25. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T (2019) Cannabidiol interacts significantly with everolimus—report of a patient with tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 50(6):400–403
26. Yui K, Imataka G, Sasaki H, Kawasaki Y, Okanshi T, Shiroki R et al (2019) Improvement in impaired social cognition but not seizures by everolimus in a child with tuberous sclerosis-associated autism through increased serum antioxidant proteins and oxidant/antioxidant status. *Case Rep Pediatr* 2019:2070619
27. Mingarelli A, Vignoli A, La Briola F, Peron A, Giordano L, Banderali G et al (2018) Dramatic relapse of seizures after everolimus withdrawal. *Eur J Paediatr Neurol* 22(1):203–206
28. Kilincaslan A, Kok BE, Tekturk P, Yalcinkaya C, Ozkara C, Yapici Z (2017) Beneficial effects of everolimus on autism and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a group of patients with tuberous sclerosis complex. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 27(4):383–388
29. Moavero R, Marciano S, Graziola F, Curatolo P (2016) Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep* 5:13–16
30. Hwang SK, Lee JH, Yang JE, Lim CS, Lee JA, Lee YS et al (2016) Everolimus improves neuropsychiatric symptoms in a patient with tuberous sclerosis carrying a novel TSC2 mutation. *Mol Brain* 9(1):56
31. Wheless JW (2015) Use of the mTOR inhibitor everolimus in a patient with multiple manifestations of tuberous sclerosis complex including epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 4:63–66
32. Samuelli S, Dressler A, Groppe G, Scholl T, Feucht M (2018) Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related west syndrome: first results from a single-center prospective observational study. *Epilepsia* 59(9):e142–e6
33. Bauer S, van Alphen N, Becker A, Chiocchetti A, Deichmann R, Deller T et al (2017) Personalized translational epilepsy research—novel approaches and future perspectives: part II: experimental and translational approaches. *Epilepsy Behav* 76:7–12
34. Rosenow F, van Alphen N, Becker A, Chiocchetti A, Deichmann R, Deller T et al (2017) Personalized translational epilepsy research—novel approaches and future perspectives: part I: clinical and network analysis approaches. *Epilepsy Behav* 76:13–18
35. Schubert-Bast S, Rosenow F, Klein KM, Reif PS, Kieslich M, Strzelczyk A (2018) The role of mTOR inhibitors in preventing epileptogenesis in patients with TSC: Current evidence and future perspectives. *Epilepsy Behav*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.039>
36. Reif PS, Tsai MH, Helbig I, Rosenow F, Klein KM (2017) Precision medicine in genetic epilepsies: break of dawn? *Expert Rev Neurother* 17(4):381–392
37. Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009) Levels of evidence. Centre for Evidence-Based Medicine, United Kingdom
38. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64(4):401–406
39. European Medicines Agency (2020) Votubia, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
40. Riechmann J, Willems LM, Boor R, Kieslich M, Knake S, Langner C et al (2019) Quality of life and correlating factors in children, adolescents with epilepsy, and their caregivers: a cross-sectional multicenter study from Germany. *Seizure* 69:92–98
41. Willems LM, Hamer HM, Knake S, Rosenow F, Reese JP, Strzelczyk A (2019) General trends in prices and prescription patterns of anticonvulsants in Germany between 2000 and 2017: analysis of national and cohort-based data. *Appl Health Econ Health Policy* 17(5):707–722
42. Willems LM, Reif PS, Knake S, Hamer HM, Willems C, Kramer G et al (2019) Noncompliance of patients with driving restrictions due to uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav* 91:86–89
43. Willems LM, Richter S, Watermann N, Bauer S, Klein KM, Reese JP et al (2018) Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany from 2003 to 2013—a ten-year overview. *Epilepsy Behav* 83:28–35
44. Ebrahimi-Fakhari D, Müller CSL, Altmeyer K, Ilmaz U, Flotats-Bastardas M, Zemlin M et al (2018) Tuberöse Sklerose im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:65–78