

demy of Neurology sieht bisher keine tragfähigen Beweise für eine antiepileptische Wirksamkeit der Cannabinoide.

Seit 2013 sammeln deshalb Epilepsiezentren prospektiv Daten über die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen, die an einer schweren Epilepsie leiden, mit einem speziellen, gereinigten Cannabis-Extrakt (Epidiolex). Der Extrakt enthält 99% Cannabidiol und wurde im Rahmen eines Expanded-Access-Programms durch die Food and Drug Administration (FDA) für den Einsatz unter anderem bei Epilepsie legalisiert. Die ersten Berichte im offenen Einsatz zeigen eine gute Sicherheit und Wirksamkeit. Mehr Informationen speziell zu dem Präparat Epidiolex erhofft man sich nun durch zwei randomisierte, kontrollierte pädiatrische Studien. Indikationen sind das Dravet-Syndrom und das Lennox-Gastaut-Syndrom. Zusätzlich werden derzeit auch synthetische Cannabidiol-Derivate für die Epilepsie-Therapie entwickelt.

Sicherheit

Die meisten Erkenntnisse zur Sicherheit von Cannabis stammen aus Studien zum Einsatz als entspannende Freizeitdroge. Kurzfristig kann es unter dem Psychopharmakon zu einer Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, des Urteilsvermögens und der motorischen Leistungen kommen. Zubereitungen mit hohem THC-Gehalt zeigen zusätzlich ein erhöhtes Psychose-Risiko. Langfristig werden etwa 9% der Konsumenten abhängig. Weitere Langzeitnebenwirkungen sind kognitive Minderleistungen sowie eine herabgesetzte Motivation. Möglicherweise führen vor allem Cannabis-Zubereitungen mit hohem THC-Gehalt bei jungen, vulnerablen Personen zu irreversiblen Beeinträchtigungen der Gehirnentwicklung. Speziell in der Epilepsie-Therapie sollten zusätzlich pharmakokinetische Interaktionen beachtet werden: Cannabinoide inhibieren verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme, die durch gängige Antiepileptika wie Carbamazepin, Topiramal oder Phenytoin indu-

ziert und durch Valproinsäure inhibiert werden.

Fazit

Die klinische Evidenz für den Einsatz von Cannabis und pharmazeutisch weiterentwickelte Rezepturen zur Reduktion von epileptischen Anfällen ist derzeit gering, Einzelfallberichte sind allerdings ermutigend. Die Entwicklung von Extrakten mit einem hohen Gehalt an nichtpsychoaktiven und nicht abhängigkeitsfördernden Cannabinoiden wie Cannabidiol und die Erprobung in kontrollierten klinischen Studien könnte dem traditionellen medizinischen Hanf vielleicht den Eintritt in die moderne Medizin erleichtern, zumindest in der Indikation Epilepsie.

Quelle

Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015;373:1048–58.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg*

Prolongierte Krampfanfälle bei Kindern

Bukkales Midazolam wirkt rasch und sicher

Kinder mit prolongierten akuten Krampfanfällen erhalten oft außerhalb der Klinik nicht die erforderliche medikamentöse Notfallmedikation, obwohl eine solche die Anfallsdauer reduziert und einen Status epilepticus verhindern kann. Empfehlenswert für solche Situationen ist bukkales Midazolam, da es einfach zu applizieren ist und die Intimsphäre wahrt, so das Ergebnis eines von der Firma Shire im Rahmen der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) veranstalteten Expertengesprächs.

90% aller epileptischen Anfälle sistieren nach 2 bis 3 Minuten. Wenn der Anfall länger als fünf Minuten dauert, spricht man von einem prolongierten epileptischen Anfall, der in einen Status epilepticus übergehen kann. Im Rahmen der PERFECT-Initiative (The practices in emergency and rescue medication for epilepsy with community administered therapy) wurden Aspekte beim Umgang von Kindern mit prolongierten akuten Krampfanfällen (PACS) untersucht. Dabei wurden die Auswirkungen auf den

Alltag der Kinder und Eltern, die Anfallsdauer mit und ohne Notfallmedikation, die Verfügbarkeit von Notfallmedikamenten und auch die Unterschiede bei der Alarmierung des Krankenwagens analysiert. Dabei zeigte sich: Die meisten Kinder mit PACS leiden unter Lernstörungen und sind mehrheitlich nicht in der Lage, die typischen alltäglichen Aktivitäten auszuführen. Dieses alarmierende Erkenntnis macht deutlich, welche schwerwiegenden Folgen länger anhaltende Anfälle für den Alltag der Kinder

und Eltern haben können. Ganz selten kann ein Status epilepticus auch tödlich enden. Deshalb gilt es, durch eine rasche Terminierung des Anfalls bzw. des Status epilepticus, Spätfolgen wie Verhaltensstörungen, Schulschwierigkeiten und motorische Auffälligkeiten zu verhindern.

Bukkale Applikation schützt Intimsphäre

Die Befragung ergab auch, dass bei fast jedem zweiten betroffenen Kind für den Fall eines PACS ein Notfallmedikament verfügbar ist, das dann auch oft, aber nicht immer appliziert wird. Nicht selten wird ein Krankenwagen gerufen, wenn Lehrer oder Mitarbeiter der betreuenden Einrichtungen nicht entsprechend geschult oder bereit sind, das Notfallmedikament zu verabreichen. Die Notfallmedikation aber verkürzt die Anfallsdauer und kann einen Status epilepticus ebenso verhindern wie einen unnötigen Krankenhausaufenthalt.

Der erste Therapieschritt zur Unterbrechung eines prolongierten epileptischen Anfalls muss einfach und schnell anwendbar sein und eine rasche und sichere Wirkung garantieren. Außerdem sollte die Applikation sozial verträglich sein. Das einzige Notfallmedikament aus der Substanzklasse der Benzodiazepine, das in Deutschland für solche Situationen zur bukkalen Applikation zur Verfügung steht, ist Midazolam in einer Oralspritze (Buccolam®). Die Alternative wäre rektal applizierbares Diazepam. Bukkales Lorazepam ist für diese Indikation nicht zugelassen. Die bukkale Applikationsform wird im Vergleich zur rektalen Gabe von Diazepam besser

sozial akzeptiert, da sie die Intimsphäre wahrt. Sie erleichtert es auch Lehrern und Betreuern, das Notfallmedikament zu verabreichen. Darüber hinaus liegt der Vorteil der bukkalen Applikation in der schnellen Resorption und der Umgehung der Leber und des Intestinums. Bei Lorazepam ist die Resorption aus der Mundhöhle schlechter, sodass in der Akutsituation eine rasche Wirkung nicht garantiert ist [2]. Entsprechende pharmakokinetische Daten zu bukkalem Midazolam zeigen dagegen, dass die Substanz rasch resorbiert wird und somit schnell wirkt [1].

Quelle

Prof. Gerhard Kurlemann, Münster, Prof. Bernd Wilken, Kassel; „PERFECT-Abend“, veranstaltet von Shire im Rahmen der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 23. September 2015.

Literatur

1. Albrecht S, et al. Pharmacokinetics of oromucosal midazolam hydrochloride in children. Presented at 15th Congress of Anaesthesiologists (WCA), Buenos Aires, Argentina, 25. March 2012, Poster 1284.00.
2. Wilson G, et al. The behavior of a fast-dissolving dosage form followed by γ -scintigraphy. *Int J Pharm* 1987;40:119–123.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Prävention der chronischen Migräne

Monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper TEV-48125

Die subkutane Gabe von TEV-48125 alle 28 Tage ist in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam, wie sich in einer Phase-IIb-Studie zeigt. Die Substanz war gut verträglich.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

CGRP (Calcitonin-gene related peptide) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. TEV-48125 ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper, der subkutan injiziert werden muss. In der vorliegenden Studie sollte er zur Prävention der chronischen Migräne (> 15 Kopfschmerztag/ Monat) untersucht werden.

Studiendesign

In die multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Migräne eingeschlossen. Die Patienten erhielten im Abstand von 28 Tagen drei subkutane Injektionen:

- initial 675 mg TEV-48125, gefolgt von 2-mal 225 mg (n=88) oder
- 900 mg TEV-48125 (n=86) oder
- Placebo (n=89).

Die Kopfschmerzinformation wurde über elektronische Tagebücher erfasst.

Der *primäre Endpunkt* war die Reduktion von Kopfschmerzstunden zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12 sowie die Verträglichkeit der Substanz. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung in der Zahl der Tage mit mittelschweren und schweren Kopfschmerzen.

Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt. 85% waren Frauen. Die mittlere Zahl der Kopfschmerzstunden pro Monat betrug zwischen 160 und 170 Stunden. Mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen traten im Mittel an 14 Tagen auf; Migräne an 17 Tagen. An zehn Tagen im Monat wurden Triptane eingenommen. Etwa die Hälfte aller Patienten hatte zuvor bereits eine prophylaktische Migräne-Therapie erhalten.

Studienergebnisse

Die mittlere Reduktion der Kopfschmerzstunden in den Wochen 9 bis 12 verglichen mit der Baseline waren

- 59,8 Stunden in der Niedrigdosisgruppe,
 - 67,5 Stunden in der Hochdosis-Gruppe und
 - 37,1 Stunden in der Placebo-Gruppe.
- Die Differenz betrug 22,7 Stunden für die niedrige Dosis und 30,4 Stunden für die hohe Dosis. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Zahl der berichteten Nebenwirkungen insgesamt war zwischen den einzelnen Therapiearmen nicht unterschiedlich, am häufigsten wurde über Schmerzen an der Injektionsstelle und Juckreiz geklagt. Infektionen waren etwas häufiger in den beiden Verum-Gruppen.



Kommentar

Diese große Phase-IIb-Studie, an deren Planung und Publikation der Kommentator mitgewirkt hat, gibt einen deutlichen Hinweis, dass TEV-48125 in der Prävention der chronischen Migräne wirksam ist. Zwischen den beiden Dosierungen besteht aber kein Unterschied in der Wirksamkeit. Bemerkenswert ist, dass auch fast alle sekundären Endpunkte der Studie positiv waren. Im Gegensatz zu vielen bisher verwendeten Migräne-Prophylaktika (z.B. Topiramate) scheinen unerwünschte Wirkungen keine größere Rolle zu spielen. Allerdings kam es in der Hochdosis-Gruppe bei zwei Patienten zur Entwicklung einer Depression