

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Dravet-Syndrom

Cannabidiol reduziert Anfallshäufigkeit

Cannabidiol, ein Bestandteil der Hanfpflanze mit geringer psychoaktiver Wirkung, konnte bei Kindern mit dem Dravet-Syndrom im Vergleich zu Placebo die Anfallsfrequenz senken. Allerdings ging dieser Erfolg mit einer größeren Nebenwirkungsrate einher.

Beim *Dravet-Syndrom* handelt es sich um eine seltene genetische Form einer epileptischen Enzephalopathie, die im Kindesalter auftritt. Seine Ursache liegt in der Loss-of-Function-Mutation des SCN1A-Gens. Dieses Gen kodiert einen Bestandteil des spannungsabhängigen Natriumkanals. Da der Kanal vor allem auf hemmenden Interneuronen exprimiert wird, kommt es durch seinen Ausfall zu einer Übererregbarkeit des Gehirns. Infolgedessen treten bei den betroffenen Kindern bereits in den ersten Lebenswochen und -monaten epileptische Anfälle auf, die mit herkömmlichen Antikonvulsiva oft nicht effektiv behandelt werden können. In den meisten Fällen ist der Verlauf der Erkrankung deshalb ungünstig und mit einer mittleren oder schweren geistigen Behinderung oder aufgrund der Anfallshäufigkeit auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verknüpft.

Cannabidiol kommt als zweithäufigstes Cannabinoid in *Cannabis sativa* vor. Im Unterschied zum häufigsten Cannabinoid der Pflanze, dem Tetrahydrocannabinol (THC), zeichnet sich *Cannabidiol* durch eine *geringe psychoaktive Wirkung* aus. Erste Ergebnisse einer offenen Studie mit *Cannabidiol*, durchgeführt an Kindern und jungen Erwachsenen mit unterschiedlichen Epilepsien, fielen Erfolg versprechend aus.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie war es, Wirksamkeit und Sicher-

heit von *Cannabidiol* bei therapieresistentem *Dravet-Syndrom* im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Für die Studie wurden 120 Kinder und junge Erwachsene zwischen 2 und 18 Jahren mit *Dravet-Syndrom* in 23 klinischen Zentren in den USA und Europa rekrutiert. Die Probanden waren im Mittel 9,8 Jahre alt, 52% waren männlich. Alle Teilnehmer hatten vor Beginn der Studie mehrfach in der Woche Anfälle erlitten, obwohl bei ihnen im Mittel bereits vier verschiedene Antikonvulsiva (Bereich 0 bis 26) eingesetzt worden waren; am häufigsten waren dabei Clobazam, Valproinsäure, Stiripentol, Levetiracetam und Topiramate.

Nach einer vierwöchigen Vorphase, in der die aktuelle antikonvulsive Therapie fortgesetzt wurde, wurden die Patienten randomisiert im Verhältnis 1 : 1 in folgende zwei Studienarme aufgeteilt und erhielten zusätzlich:

- *Cannabidiol* in einer oralen Zubereitung (100 mg/ml); die Dosis wurde innerhalb von zwei Wochen auf täglich 20 mg/kg eingestellt und dann

über einen Zeitraum von 12 Wochen beibehalten, anschließend folgten eine zehntägige Ausschleichphase und eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase

- Placebo in einem äquivalenten Volumen

Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der Anfallshäufigkeit während der 14-wöchigen Behandlungsperiode im Vergleich zu der vierwöchigen Vorlaufphase.

Studienergebnis

In der *Cannabidiol*-Gruppe ging die *Anfallsfrequenz* im Median von 12,4 auf 5,9 pro Monat zurück, im Placebo-Arm dagegen lediglich von 14,9 auf 14,1 (**Tab. 1**). Der Unterschied im Rückgang der Anfallsfrequenz war statistisch signifikant ($p=0,01$).

Den sekundären Endpunkt *Senkung der Anfallsrate um mindestens 50%* erreichten unter *Cannabidiol* 43% der Patienten, unter Placebo 27%. Dies ergab ein Odds-Ratio von 2,00 (95%-KI 0,93–4,30; $p=0,08$).

Der *Gesamtzustand der Kinder*, bestimmt anhand der „Caregiver Global Impression of Change“-Skala, verbesserte sich bei 62% in der *Cannabidiol*-Gruppe um wenigstens eine von sieben Kategorien gegenüber 34% aus dem Placebo-Arm ($p=0,02$).

Während mit *Cannabidiol* die Häufigkeit *sämtlicher Anfallstypen* signifikant reduziert werden konnte, ließ

Tab. 1. Veränderung der Anfallsfrequenz bei Patienten mit Dravet-Syndrom unter der Therapie mit Cannabidiol; ** $p<0,01$ [nach Devinsky et al.]

Variable	Cannabidiol (n=61)	Placebo (n=59)	Adjustierte Differenz [Prozentpunkte (95%-KI)]
Anfälle pro Monat [Median (Spanne)]			
• Vor Therapiebeginn (Baseline)	12,4 (3,9 bis 1717)	14,9 (3,7 bis 718)	
• Unter Cannabidiol	5,9 (0,0 bis 2159)	14,1 (0,9 bis 709)	
Prozentuale Veränderung der Anfallsfrequenz [Median (Spanne)]	-38,9 (-100 bis 337)	-13,3 (-91,5 bis 230)	-22,8 (-41,1 bis -5,4)**

KI: Konfidenzintervall

sich im Hinblick auf die *nichtkonvulsiven Anfälle* kein deutlicher Rückgang feststellen. Eine *komplette Anfallsfreiheit* verzeichneten 5% der Kinder mit Cannabidiol, dagegen erreichte keiner der Teilnehmer mit Placebo dieses Ziel ($p=0,08$).

Unerwünschte Begleiteffekte der Therapie traten unter Cannabidiol häufiger auf als unter Placebo, bei acht Patienten wurde die Behandlung deshalb abgebrochen, gegenüber einem unter Placebo. Zu den Nebenwirkungen, die mit Cannabidiol häufiger auftraten als in der Placebo-Gruppe, zählten Diarrhö, Erbrechen, Müdigkeit bis zur Somnolenz sowie Fieber. Bei einigen Probanden, die gleichzeitig mit Valproinsäure

und Cannabidiol therapiert wurden, kam es zu einem Anstieg der Leberwerte (Aminotransferase-Aktivität).

Fazit der Studienautoren

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie versprechen neue Behandlungsoptionen mit dem nicht psychoaktiv wirkenden Cannabinoid Cannabidiol für das bislang nur schwer therapierbare Dravet-Syndrom bei Kindern. Allerdings wurden die Erfolge unter der Begleitmedikation herkömmlicher Antikonvulsiva erzielt. Auch war die Therapie mit Cannabidiol nicht frei von Risiken; im Vergleich zu Placebo kam es häufiger zu schweren Nebenwirkungen. Möglicherweise resultieren einige dieser un-

erwünschten Effekte aus Interaktionen mit den gleichzeitig eingesetzten Antikonvulsiva, wie die Erhöhung der Aminotransferase-Spiegel unter der Komedikation mit Valproinsäure. Das Ziel künftiger Studien sollte es deshalb sein, weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Cannabidiol in der Therapie Dravet-Syndroms zu sammeln.

Quelle

Devinsky O, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–20.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Multiple Sklerose

Cladribin zur Therapie der schubförmigen MS

Auf den Jahrestagungen 2017 der amerikanischen und europäischen Neurologengesellschaft (AAN, EAN) wurden neue Daten aus dem klinischen Studienprogramm für Cladribin vorgestellt. Insgesamt liegen für Cladribin inzwischen Studiendaten über bis zu acht Jahre, entsprechend rund 10 000 Patientenjahren vor. Ende August 2017 hat die Europäische Kommission den Arzneistoff zur Therapie der schubförmigen MS bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen (Mavenclad®).

In der Phase-III-Studie CLARITY und ihrer Extensionsstudie über jeweils zwei Jahre reduzierte Cladribin 3,5 mg (siehe **Kasten**) die Schubrate bei den kontinuierlich damit behandelten Patienten auf 0,13 Schübe/Jahr (Jahr 1 und 2) bzw. 0,12 (Jahr 3 und 4). In der Gruppe der nach zwei Jahren von Placebo auf Cladribin 3,5 mg umgestellten Patienten sank die jährliche Schubrate

um 60,7% von 0,26/Jahr auf 0,10/Jahr ($p<0,0001$) [5]. Bei Patienten mit hoher Schubaktivität und/oder Therapie-Non-Response war Cladribin 3,5 mg bei der Schubreduktion ebenso oder besser wirksam als bei der gesamten Studienpopulation [2].

De Stefano et al. untersuchten in einer exploratorischen Analyse der CLARITY-Basisstudie die Wirkung von Cladribin 3,5 mg auf den jährlichen Hirnvolumenverlust und die Assoziation mit der Entwicklung der Behinderungsprogression. Dabei reduzierte Cladribin 3,5 mg im Vergleich zu Placebo den jährlichen Hirnvolumenverlust signifikant ($p=0,010$). Die Patienten erreichten damit annähernd den Hirnvolumenverlust gesunder Individuen. Nach Korrektur möglicher Gruppeneffekte korrelierte der jährliche Prozent-

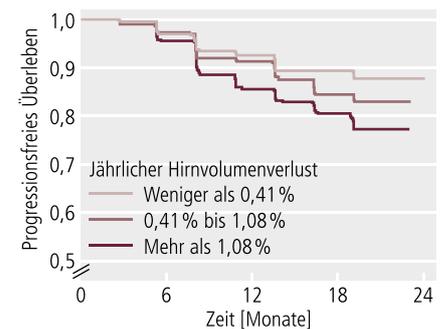


Abb. 1. Prozentsatz an jährlichem Hirnvolumenverlust (in Tertilen) in Assoziation mit der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression (mod. nach [1])

satz an Hirnvolumenverlust (PBVC/y [percentage brain volume change/year]) mit der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression (Hazard-Ratio 0,67; 95%-Konfidenzintervall 0,571–0,787; $p<0,001$). Nach Unterteilung in Tertilen hatte die Gruppe mit dem niedrigsten PBVC/y den höchsten Anteil von Patienten ohne Behinderungsprogression (89%) im Vergleich zu der Tertile mit dem höchsten PBVC/y (79%) (Abb. 1) [1].

Sicherheitsaspekte

In der CLARITY-Basisstudie waren Lymphopenien neben Kopfschmerzen und Nasopharyngitis die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Soelberg-Sorensen et al. untersuchten

Dosierung von Cladribin

Cladribin wird körperrgewichtsadaptiert dosiert. Die Einnahme der Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Cladribin für zwei Jahre erfolgt verteilt auf vier Zyklen (in Woche 1, 5, 48 und 52), wobei in jedem Zyklus 0,875 mg/kg in Form von 10-mg-Tabletten verteilt über vier bis fünf Tage eingenommen werden.