

ne Schübe mehr, zeigten keine Behinderungsprogression, keine neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen und keine neuen Gd⁺-Läsionen. Das war in OPERA I bei 47,9% und in OPERA II bei 47,5% der Ocrelizumab-behandelten Patienten gegenüber 29,2% bzw. 25,1% mit IFN-β 1a (jeweils p<0,0001) der Fall. Das Sicherheitsprofil war über 96 Wochen ähnlich wie das von IFN-β 1a.

... und bei PPMS

Für diese mit 10 bis 15% seltenere und schwerwiegende Form der MS, bei der sich die Symptome kontinuierlich verschlechtern, gibt es bislang keine immunmodulatorische Therapie. Die Ergebnisse der ORATORIO-Studie deuten darauf hin, dass dank Ocrelizumab zukünftig auch Patienten mit PPMS erfolgreich behandelt werden können.

In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie hatten 732 Patienten entweder Ocrelizumab 600 mg i. v. oder Placebo erhalten [2]. Der Anti-CD-20-Antikörper reduzierte das Risiko einer Behinderungsprogression, bestätigt über 12 Wochen, um 24% (primärer Endpunkt; p=0,032) und das Risiko einer über 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression um 25% (sekundärer Endpunkt; p=0,0365). Auch bei der Veränderung des „Timed 25-Foot Walk“-Werts, des Gesamtvolumens hyperintensiver T2-Läsionen und des Gesamthirnvolumens schnitt Ocrelizumab signifikant besser ab. Unerwünschte Ereignisse traten in den Behandlungsgruppen unter Placebo und Verum vergleichbar häufig auf. Anfang 2016 wird Roche mit der Einreichung der ORCHESTRA-Studien-daten weltweit die Zulassung für Ocre-

lizumab zur Behandlung von Patienten mit RRMS und PPMS beantragen.

Quelle

Univ.-Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster, Prof. Dr. Volker Limmroth, Köln; Pressegespräch „B-focused mit Ocrelizumab – Die ORCHESTRA-Phase-III-Daten zur B-Zell-Therapie bei Multipler Sklerose“, Düsseldorf, 8. Dezember 2015, veranstaltet von Roche Pharma AG.

Literatur

1. Hoffmann-La Roche F. ClinicalTrials.gov NCT01247324 und NCT01412333. National Library of Medicine. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247324> und <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412333> (Zugriff am 19.11.2015).
2. Hoffmann-La Roche F. ClinicalTrials.gov NCT01194570. National Library of Medicine. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570> (Zugriff am 19.11.2015).

Ute Ayazpoor,
Mainz

Epilepsie

Noch wenig Evidenz für den Nutzen von Cannabinoiden

Präklinische Daten und Ergebnisse kleinerer klinischer Studien sprechen dafür, dass Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol manchen Epilepsie-Patienten helfen können. Hochwertige kontrollierte Studien für dieses Indikationsgebiet fehlen allerdings bislang. In größeren Studien soll derzeit zum Beispiel der Nutzen Cannabidiol-angereicherter Cannabis-Zubereitungen bei einigen schweren Epilepsie-Formen geprüft werden.

Trotz eines umfangreichen antikonvulsiven Therapiearsenals haben 30% der Epilepsie-Patienten weiterhin Anfälle. Nicht zuletzt deshalb suchen diese Patienten in digitalen sozialen Medien nach Therapiealternativen. Und dort hat die Empfehlung für eine Cannabis-Therapie schon seit einiger Zeit Hochkonjunktur. Den subjektiv positiven Fallberichten steht allerdings eine fehlende studienbasierte Evidenz gegenüber. Die Grundlagenforschung ist schon ein Stück weiter: Mit der Entdeckung des endogenen Cannabinoid-Signal-Systems in den 90er-Jahren begann die Erforschung vor allem von Delta-

9-Tetrahydrocannabinol (THC) sowie Cannabidiol und deren Zielstrukturen im Rahmen von neuronalen Dysfunktionen.

Pharmakologie: Cannabinoide dämpfen neuronale Erregbarkeit

Der bekannteste Cannabinoid-Rezeptor des zentralen Nervensystems ist der präsynaptische Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB1R). Studien zeigen, dass das endocannabinoid System durch epileptische Anfälle aktiviert wird und dass die dadurch bedingte Hochregulation von CB1R anfallsreduzierend wirkt. Bei Patienten mit Epilepsie funk-

tioniert dieser Rezeptor bzw. dieser Mechanismus vermutlich nicht optimal. Therapeutisch eingesetzt, ersetzen THC und synthetische CB1R-Agonisten die eingeschränkte Rezeptor-Hochregulation und reduzierten im Tierexperiment Anfallsfrequenz bzw. die Aktivierungsschwelle für Krämpfe.

Auch das nichtpsychoaktive Cannabidiol wirkt in Epilepsiemodellen antikonvulsiv, allerdings nicht über eine CB1R-Modulation, sondern über andere Mechanismen.

Evidenzbasierte Medizin: Anfallsreduktion beim Menschen

Die klinische Forschung schließt an diese Untersuchungen sowie auch alte medizinische Überlieferungen an. Erste klinische Berichte, teilweise von vor mehr als hundert Jahren, dokumentieren die antiepileptische Wirksamkeit von Cannabis, insbesondere im pädiatrischen Formenkreis. Ein aktueller Cochrane-Review kommt allerdings zu dem Schluss, dass ein evidenzbasierter Wirksamkeitsbeweis für Cannabinoide in der antiepileptischen Therapie bisher noch aussteht. Auch die American Aca-

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.