

Reduktion der Anfallshäufigkeit für Stürze und Krämpfe durch Add-on-Therapie mit Cannabidiol

Sabine M. Rüdeshcim, Frechen

Vier klinische Studien und erste Erfahrungen aus der Praxis belegen, dass Cannabidiol (CBD) zusammen mit Clobazam zur adjuvanten Behandlung die Häufigkeit von Sturz- bzw. Krampfanfällen im Zusammenhang mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) reduziert.

Vor etwa einem Jahr erhielt eine flüssige Formulierung von CBD, einem nicht psychoaktiven Cannabinoïd, als erstes und bisher einziges aus Cannabispflanzen gewonnenes Fertigarzneimittel (Epidyolex®) die Zulassung für den europäischen Markt. Seither kann CBD, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab zwei Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit LGS oder DS angewendet werden.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine schwere, seltene und therapieresistente Form der Epilepsie. Als Behandlungsziele nannte Professor Bernhard Steinhoff, Kehl, neben der Reduktion von Anfallsfrequenz und -intensität die Vermeidung medikationsbedingter Störwirkungen und einer Verschlechterung der Komorbiditäten. Eine komplette Anfallskontrolle sei dagegen unrealistisch. Da die Behandlungsoptionen begrenzt sind und keine antiepileptische Therapie als besonders wirksam identifiziert wurde, begrüßte Steinhoff CBD als Add-on-Therapieoption.

Studien belegen Reduktion der Anfallshäufigkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CBD als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit LGS wurde in den zwei zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudien GWPCARE3 und -4 untersucht. Der Wirksamkeitsnachweis ge-

lang in den Subgruppen der Patienten, die gleichzeitig Clobazam einnahmen (ca. 50 % der Studienpopulation).

Wie die betreffende Subgruppenanalyse der Studie GWPCARE4 zeigte, führten 20 mg CBD/kg Körpergewicht (KG) pro Tag als antiepileptische Zusatztherapie zu Clobazam bei LGS-Patienten zu einer Reduktion der monatlichen Häufigkeit von Sturzanfällen gegenüber dem Ausgangswert um 62,4 % im Vergleich zu 30,7 % in der Placebo-Gruppe [1]. In der GWPCARE3-Studie wurde eine Reduktion von 64,3 % in der 20-mg-CBD-Gruppe, 45,6 % in der 10-mg-CBD-Gruppe und 22,7 % unter Placebo beobachtet [1]. Der Unterschied zu Placebo war in allen CBD-Gruppen statistisch signifikant.

Die Gabe von CBD zu Clobazam ging zudem mit einer signifikanten Verbesserung der Ansprechrates einher. Eine Verringerung der Häufigkeit von Sturzanfällen um mindestens 50 % erreichten in der GWPCARE4-Studie 54,8 % der Patienten unter 20 mg CBD/kg KG pro Tag vs. 28,6 % unter Placebo. In der GWPCARE3-Studie waren es 55,6 % bei 20 mg, 40,5 % bei 10 mg und 21,6 % unter Placebo.

Eine Reduktion der Sturzanfallhäufigkeit um mindestens 75 % wurde bei 31 % der Patienten unter 20 mg vs. 7 % unter Placebo in der GWPCARE4-Studie beziehungsweise bei 36 % unter 20 mg, 11 % unter 10 mg und 3 % unter Placebo in der GWPCARE3-Studie beobachtet [1, 2]. Zudem profitieren LGS-Patien-

ten unter 10- bzw. 20-mg-CBD-Zusatz von einem Plus von 3,3 bzw. 5,5 bis 7,6 sturzanfallsfreien Tagen pro Monat im Vergleich zum Placebo-Arm, wie eine Subgruppenanalyse der zulassungsrelevanten GWPCARE3/4-Studien zeigte [1].

Eine offene Langzeitstudie unterstützt die Ergebnisse: 88 % der Patienten bzw. Betreuer berichten eine generelle Verbesserung des Gesamtzustands des Patienten nach 48 Wochen [3].

Signifikante Reduktion von Krampfanfällen

Das Dravet-Syndrom ist eine schwere frühkindliche und sehr therapieresistente Epilepsieform, die häufig mit einer Genmutation im Natriumkanal einhergeht. Die Erstmanifestation erfolgt im ersten Lebensjahr von bisher gesunden und normal entwickelten Kleinkindern, so Professor Gerhard Kurlemann, Lingen. Die Wirksamkeit von CBD als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit DS wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE2 und GWPCARE1) bewertet.

Auch bei DS-Patienten führte CBD als antiepileptische Zusatztherapie zu Clobazam zu einer Placebo überlegenen Wirksamkeit: In der GWPCARE1-Studie wurde die Häufigkeit von Krampfanfällen unter 20 mg CBD/kg KG pro Tag signifikant um 53,6 % vs. 18,9 % (Placebo) gesenkt. In der GWPCARE2-Studie wurde eine Reduktion um 56,8 % unter 20 mg CBD, 60,9 % unter 10 mg bzw. 37,6 % unter Placebo beobachtet [1].

Die Ansprechrates (mindestens 50%ige Reduktion der Häufigkeit von Krampfanfällen) betrug in der GWPCARE1-Studie 47,5 % bei Patienten unter 20 mg CBD/kg KG pro Tag vs. 23,7 % unter Placebo und in der GWPCARE2-Studie 62,5 % bei 20 mg, 55,6 % bei 10 mg und 36,6 % unter Placebo.

Eine mindestens 75%ige Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen erzielten bei einer Verabreichung von

20 mg CBD/kg KG pro Tag in der GWP-CARE1-Studie 25 % im Vergleich zu 13 % unter Placebo; in der GWPCARE2-Studie betrug diese Ansprechrate ebenfalls 25 %. Unter 10 mg CBD/kg KG/Tag sprachen 36 % der Patienten und im Placebo-Arm 10 % an [1, 2].

Die häufigsten, allerdings gut beherrschbaren unerwünschten Ereignisse bei den Patienten in den CBD-Gruppen waren Somnolenz, verminderter Appetit und Durchfall. Diese Ereignisse traten mit 94 % in der Gruppe mit höheren Dosen häufiger auf als bei der niedrigen

Dosierung (84 %) und in der Placebo-Gruppe (72 %) [4]. Als häufigster Studienabbruchgrund wurden erhöhte Leberenzymwerte dokumentiert.

Dass sich die positiven Ergebnisse unter kontrollierten Studienbedingungen auch in den klinischen Alltag übertragen lassen, zeigten die Experten anhand von aktuellen Kasuistiken auf.

Quelle

Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Kehl; Univ.-Prof. Dr. Gerhard Kurlmann, Lingen; virtuelles Pressebriefing „1 Jahr EPIDYOLEX® in Deutschland“, 15. Oktober 2020, veranstaltet von GW pharmaceuticals.

Literatur

1. Epidyolex®, Fachinformation. Stand: 07/2020.
2. GW Pharmaceuticals. Daten im Archiv: VV-MED-06681 (v1), 2019.
3. Thiele E, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2019;60:419–28.
4. Devinsky O, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888–97, DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.

Dravet-Syndrom

Verringerung der Anfallsfrequenz durch Add-on-Therapie mit Fenfluramin

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Die Add-on-Therapie mit dem Amphetamin-Abkömmling Fenfluramin verringerte in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien die Anfallsfrequenz bei Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom, die unter einer stabilen anti-epileptischen Therapie keine vollständige Anfallskontrolle aufwiesen. Hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit von Fenfluramin sind noch längerfristige Studien erforderlich.

Das Dravet-Syndrom ist eine seltene schwere Epilepsieform, die bereits im frühen Kindesalter auftritt. Trotz antikonvulsiver Therapie leiden die Patienten unter häufigen Krampfanfällen. Zur medikamentösen Behandlung explizit zugelassen sind Stiripentol (als Zusatztherapie in Verbindung mit Clobazam und Valproinsäure) und Cannabidiol (als Zusatztherapie in Verbindung mit Clobazam).

Fenfluramin ist ein fluorierter Amphetamin-Abkömmling ohne psychostimulierende Wirkung. Unter anderem wirkt es indirekt serotonerg, indem es Serotonin aus Speichervesikeln freisetzt. Fenfluramin wurde in den 90er-Jahren in Dosierungen bis 160 mg/Tag als Ap-

petitzügler eingesetzt, aber 1997 wegen gravierender Nebenwirkungen (pulmonale Hypertonie, Herzklappenschäden) vom Markt genommen [5]. Klinische Beobachtungen legten eine antikonvulsive Wirkung von Fenfluramin nahe. Dies wurde daraufhin seit einigen Jahren von der FAiRE (Fenfluramine assessment in rare epilepsy)-Studiengruppe systematisch untersucht. Die gewählten Dosierungen lagen dabei deutlich niedriger als beim Einsatz als Anorektikum.

Add-on zu stabiler antikonvulsiver Therapie

In den USA/Kanada sowie in Westeuropa und Australien wurden zwei identische multizentrische, randomisierte,

Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt, die wegen jeweils unvollständiger Rekrutierung gepoolt ausgewertet wurden [3]. Insgesamt wurden 119 Kinder und Jugendliche (im Durchschnitt 9,0 Jahre alt) mit Dravet-Syndrom aufgenommen. Unter der bestehenden antikonvulsiven Therapie, die auch ketogene Diät oder Vagusnervstimulation beinhalten konnte und für die Dauer der Studie beibehalten werden sollte, wiesen sie noch mindestens vier Krampfanfälle pro vier Wochen auf. Die bestehende Therapie durfte weder Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin noch Stiripentol oder Cannabidiol enthalten. Die Studienteilnehmer wurden 1:1:1 randomisiert und erhielten täglich 0,7 mg/kg Fenfluramin (in Form von 0,8 mg/kg Fenfluraminhydrochlorid; n = 40), 0,2 mg/kg Fenfluramin (n = 39) oder Placebo (n = 40) als wässrige Lösung oral, verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte. *Primärer Endpunkt* war die Veränderung der monatlichen Frequenz von Krampfanfällen nach 14 Wochen in der 0,7-mg/kg-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Der Ausgangswert war zuvor in einer sechswöchigen Beobachtungsphase ermittelt worden. Die Anfälle wurden von Eltern oder Pflegepersonal in einem elektronischen Tagebuch dokumentiert.