

Pharmakoresistente Epilepsien bei tuberöser Sklerose

Cannabidiol bessert die Symptomatik

Fragestellung: Untersucht wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabidiol (CBD) als Zusatzmedikation bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie mit fokalen Anfällen aufgrund einer tuberösen Sklerose (TSC).

Hintergrund: CBD ist in Europa in Kombination mit Clobazam zur Epilepsitherapie bei Patienten mit Dravet-Syndrom oder Lennox-Gastaut-Syndrom ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen. Klinische Beobachtungen bei TSC-Patienten und Epilepsien gaben Hinweise auf eine anhaltende Wirksamkeit.

Patienten und Methodik: In die prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie konnten Patienten im Alter von 1–65 Jahren eingeschlossen werden, sofern die Diagnose TSC vorlag und sich unter einer stabilen Basismedikation mit mindestens einem Antikonvulsivum über einen Zeitraum von vier Wochen acht fokale Anfälle oder mehr ereignet hatten, wobei mindestens ein Anfall während drei dieser vier Wochen manifest geworden sein musste.

Die Studie umfasste einen Placeboarm und je eine Verumgruppe mit Erhaltungsdosen von 25 mg/kg sowie 50 mg/kg CBD während einer Behandlungsphase von

16 Wochen (4 Wochen Aufdosierung, 12 Wochen stabile Erhaltungsdosis). Die primäre Zielvariable war die Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zur Baseline gegenüber Placebo.

Ergebnisse: 224 Patienten wurden randomisiert (Altersmedian 11,4 Jahre). In der Gruppe mit 25 mg/kg CBD waren 75, in der Gruppe mit 50 mg/kg 73 und in der Placebogruppe 76 Patienten. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer nahm zum Zeitpunkt drei oder mehr Antikonvulsiva ein. Die Anfallsfrequenz vor der Behandlung betrug im Median mehr als 50 in vier Wochen. 201 Patienten beendeten die Behandlungsphase. Die Anfallsreduktion betrug 48,6 % mit 25 mg/kg CBD, 47,5 % mit 50 mg/kg und 26,5 % mit Placebo. Diese Unterschiede waren für beide Verumgruppen statistisch signifikant ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,002$) und unabhängig davon, ob Clobazam zur Begleitmedikation gehörte. Die häufigsten unerwünschten Effekte waren Diarrhö und Müdigkeit. Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der Gruppe mit 25 mg/kg CBD bei acht, mit 50 mg/kg CBD bei zehn und mit Placebo bei zwei Patienten auf. Ein durchweg klinisch asymptomatischer Anstieg der Lebertransaminasen zeigte sich bei 18,9 % der Patienten in den Verumgruppen (79 % davon mit Valproat als Begleitmedikation), dagegen bei keinem Placebopatienten.

Schlussfolgerungen: CBD zeigte einen statistisch signifikanten Wirksamkeitsvorteil gegenüber Placebo. 25 mg/kg CBD wurden besser vertragen als 50 mg/kg.

Thiele EA, Bebin EM, Bhatl H et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex. A placebo-controlled randomized trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 285–92

– **Kommentar** von Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork

Eine rein symptomatische Therapie, aber immerhin

Trotz einer erstaunlich hohen und von den Autoren nicht näher diskutierten Anfallsreduktion unter Placebo ließ sich für CBD als Zusatzmedikation ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsvorteil hinsichtlich der primären Zielvariable zeigen, sodass zu erwarten ist, dass eine entsprechende Zulassungserweiterung erfolgen wird. Bedenkt man, wie therapieschwierig die meisten der mit TSC assoziierten Epilepsien verlaufen, ist die zusätzliche Behandlungsmöglichkeit mit CBD natürlich grundsätzlich begrüßenswert, auch wenn die Daten keine Wunder erwarten lassen dürfen, wie dies ja auch schon für die aktuelle Indikationslage galt und gilt. Dabei lagen die CBD-Dosen geringfügig (25 mg/kg) beziehungsweise deutlich (50 mg/kg) über denen, die in den Zulassungsstudien für Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut Syndrom eingesetzt wurden, wobei kein sicherer Zusatznutzen von 50 mg/kg gegenüber 25 mg/kg erkennbar war. Im Gegenteil: Unter der höheren Dosis wurden deutlich mehr unerwünschte Ereignisse dokumentiert, sodass 25 mg/kg der realistischen Zieldosis in der klinischen Praxis entsprechen dürften.

Die nachgewiesene Wirksamkeit von CBD bei Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und jetzt auch therapieschwierigen Fällen von TSC mit Epilepsie (immerhin betrug der Me-

dian zuvor eingenommener Antikonvulsiva stattliche acht, dennoch hatten diese Patienten zahlreiche Anfälle) sollte nicht zu dem Fehlschluss verleiten, dass sich der Wirkmechanismus gezielt für die Behandlung der genannten seltenen Epilepsiesyndrome aufgedrängt hätte. Tatsächlich ist er noch weitgehend ungeklärt. Anders als bei Everolimus, das sowohl zur Behandlung der Grunderkrankung als auch der resultierenden Epilepsie geeignet ist, handelt es sich also bei der Zusatzbehandlung mit CBD zunächst und nach heutigem Kenntnisstand um eine rein symptomatische Therapie. Immerhin.



Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork

Ärztlicher Direktor des Epilepsiezentrums Kork und Chefarzt der Epilepsieklinik für Erwachsene
E-Mail: bsteinhoff@epilepsiezentrum.de