

Therapieempfehlungen Medizinalcannabis

EPILEPSIEN



Autorin: Dr. med. Andrea Rügger, Fachärztin Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt
Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital Zürich
Peer-reviewed durch: Prof. Dr. med. G. Ramantani; Vorstand SGCM-SSCM
Zur Information/Kenntnisnahme an: Schweizerische Epilepsie-Liga
Version 1.0, 12.11.2024

Wrap-up

Cannabinoide bei Epilepsie

Studienlage und Praxis

Studienlage: Die anfallsunterdrückende Wirkung von Cannabidiol (CBD) wird schon seit vielen Jahren beschrieben, verschiedene Wirkmechanismen werden vermutet.¹ Das CBD-Monopräparat Epidyolex[®] wurde in RCT Studien untersucht²⁻⁶ und ist seit 2021 in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von epileptischen Anfällen als Zusatztherapie bei Patienten mit Dravet-Syndrom (DS), Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) sowie der Tuberösen Sklerose (TSC) ab 2 Jahren.

Praxis: Im Gegensatz zum psychoaktiven Tetrahydrocannabinol (THC) unterliegt das nicht-psychoaktive CBD nicht dem Betäubungsmittelgesetz und kann mit einem normalen Rezept verordnet werden. Vorgängig muss eine Kostengutsprache bei der IV oder Krankenkasse eingeholt werden.

SGCM-SSCM Empfehlung

CBD ist zugelassen als Zusatztherapie bei Patienten > 2 Jahren mit DS, LGS sowie der TSC, kann aber auch zur Behandlung von anderen therapieresistenten Epilepsien sowie bei Erwachsenen mit Epilepsie in Erwägung gezogen werden. Für den Einsatz von Cannabispräparaten, die zusätzlich THC enthalten, können aktuell aufgrund fehlender klinischer Daten keine Empfehlungen gegeben werden.

Empfohlene Präparate

Es werden ausschliesslich CBD-Monopräparate empfohlen, primär Epidyolex[®] (= CBD in einer ölig-ethanolischen Lösung, 100 mg/ml CBD). Sollte auf Ethanol verzichtet werden (z.B. unter ketogener Diät) oder wird der Erdbeergeschmack des Fertigpräparates subjektiv nicht toleriert, sind geschmacksneutrale, ölige CBD-Lösungen (THC-frei) zu bevorzugen, welche als Magistralrezepturen in verschiedenen Konzentrationen verschrieben werden können. Im Falle von magistralen CBD-Extrakten sollte der THC-Gehalt verschwindend klein sein.

Dosierungen

Die Dosierung richtet sich nach der Fachinformation von Epidyolex[®]:

- Start mit 2.5mg/kg/Dosis 2x täglich
- Wöchentliche Steigerung um 2.5mg/kg/Dosis 2x täglich bis maximal 20mg/kg/Tag.
Bei Nebenwirkungen sollte die Dosis reduziert und langsamer gesteigert werden

Meist wird in der Praxis schon zu Beginn ein langsameres Einschleichschema angewendet zur besseren Verträglichkeit: Start mit 1mg/kg/Dosis 2x täglich, wöchentliche Steigerung um 1mg/kg/Dosis 2x täglich.

Was gibt es sonst noch zu bedenken?

Interaktionen mit anderen Medikamenten beim Einsatz von CBD sind aufgrund einer dosisabhängigen CYP-Inhibition durch CBD möglich, so kann u.a. die Serumkonzentration des aktiven Metaboliten von Clobazam um ein Vielfaches ansteigen.^{7,8} Ein Anstieg der Transaminasen tritt vor allem in Komedikation mit Valproat auf.⁹ Vor und während der Therapie mit CBD:

- Bestimmung der Medikamentenspiegel der Antikonvulsiva
- Kontrollen der Transaminasen

Empfohlener Behandlungsalgorithmus

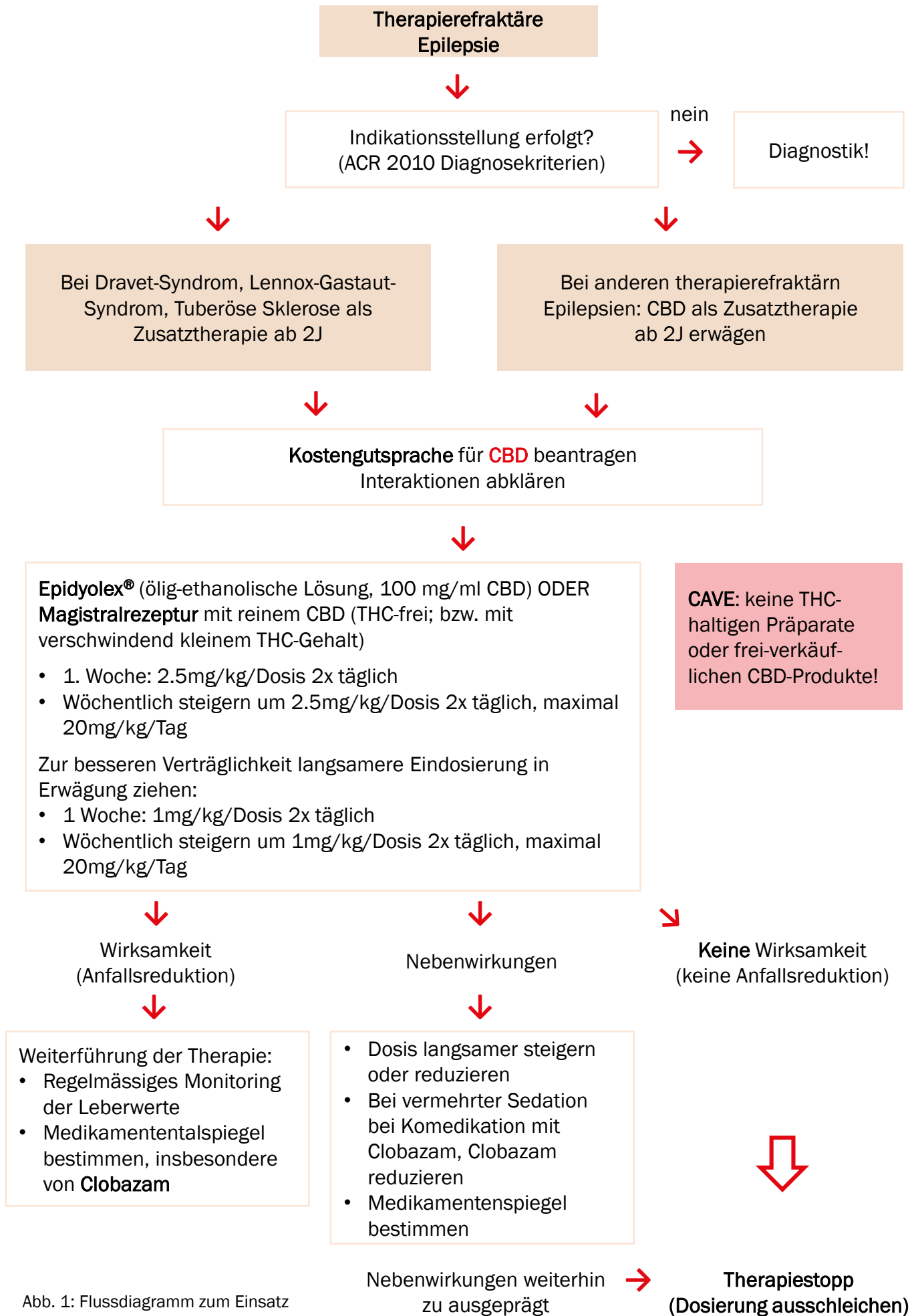


Abb. 1: Flussdiagramm zum Einsatz von Cannabinoiden bei Epilepsien

Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom, Tuberöse Sklerose

Grundsätzliches zum Krankheitsbild

Dravet-Syndrom (ICD 10: G40.83)¹⁰

- Das Dravet-Syndrom (DS) ist ein seltenes kindliches Epilepsiesyndrom, welches sich meist im 1. Lebensjahr bei einem vorher gesunden Kind manifestiert. Typischerweise werden zuerst prolongierte hemiklonische oder generalisiert tonisch-klonische Anfälle durch Fieber getriggert, später kommen auch andere Anfallsmuster hinzu.
- Die Epilepsie ist fast immer therapieresistent und zusätzlich zeigen sich eine mittelgradige bis schwere kognitive Entwicklungsstörung inkl. verzögerte Sprachentwicklung, Verhaltensauffälligkeiten sowie motorische Probleme. Es besteht zudem ein erhöhtes Risiko für SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Die Mehrzahl der Patienten weist eine de novo SCN1A- Genmutation auf (75 – 80%).

Lennox-Gastaut-Syndrom (ICD 10: G40.81)¹¹

- Das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) ist eine seltene schwere epileptische Enzephalopathie, charakterisiert durch folgende 3 Merkmale:
 1. Verschiedene Anfallsarten, unter anderem tonische, atone Anfälle und atypische Absenzen, wobei häufige tonische Anfälle im Vordergrund stehen.
 2. Elektroenzephalogramm (EEG) mit interiktalen langsamen epilepsietypischen Potentialen im Wachzustand sowie hochfrequenten Rhythmen im Schlaf.
 3. Kognitive Entwicklungsstörung und Verhaltensauffälligkeiten.
- Die Anfälle manifestieren sich zwischen dem 1. und 8. Lebensjahr und sind meist therapierefraktär. Verschiedene zerebrale Erkrankungen können zu LGS führen.
- Neben zerebralen Erkrankungen wie hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Meningoenzephalitis, kortikale Malformationen, neurokutane Erkrankungen oder Tumoren spielen immer mehr auch Genmutationen eine Rolle. Die Ursache wird in ca. 70% der Patienten gefunden. 10 – 25% der Patienten leiden vorgängig an infantilen Spasmen. Die Wahl der anfallssupprimierenden Therapie richtet sich nach den Anfallsarten, der klinischen Präsentation sowie den EEG-Befunden.

Tuberöse Sklerose (ICD 10: Q85.1)¹²⁻¹⁵

- Die tuberöse Sklerose (TSC) ist eine autosomal-dominante genetische Multisystemerkrankung, welche durch die Bildung von Hamartomen in verschiedenen Organsystemen wie Gehirn, Haut, Augen, Nieren und Lunge charakterisiert ist. Mutationen im TSC1- oder TSC2-Gen führen zu einer Störung des mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Komplexes und damit zu unkontrolliertem Zellwachstum sowie Tumorbildung.
- Bis zu 85% der Patienten mit TSC entwickeln eine Epilepsie, die sich in den meisten Fällen schon in früher Kindheit manifestiert und häufig therapieresistent ist. Die Behandlung von epileptischen Anfällen bei TSC bleibt trotz zunehmendem Wissen der zugrundeliegenden Mechanismen der Epileptogenese eine grosse Herausforderung. Mit der Reduktion und Kontrolle von epileptischen Anfällen kann der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst und das Risiko für Epilepsie-assoziierte Komorbiditäten verringert werden.

Studienlage

Cannabinoide bei pädiatrischen Epilepsien

Studienlage (siehe Literaturübersicht)
Der Einsatz von Cannabinoiden bei der Behandlung von Epilepsien geht bis auf die alten Griechen zurück.¹⁶ Ende des 20. Jahrhunderts und auch später zeigten verschiedene kleine Fallserien und Fallberichte widersprüchliche Resultate betreffend Verwendung von Cannabis bei Epilepsie.^{16,17} 2013 erhielten CBD-verwandte Produkte in den USA bei der Behandlung von therapieresistenten Epilepsien grosse Aufmerksamkeit.¹⁷ In der Folge wurden mehrere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit einer reinen Form von CBD bei Kindern mit DS und LGS publiziert.^{5,6} Dabei zeigte CBD ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. In der ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden 120 Patienten mit DS (Durchschnittsalter 9.8 Jahre; 2.3 – 18.4 Jahre) eingeschlossen, davon zeigten 43% in der CBD-Gruppe eine mindestens 50%-ige Reduktion konvulsiver Anfälle vs. 27% in der Placebo-Gruppe, 3% wurden anfallsfrei.⁵

Bei Patienten mit LGS reduzierte sich die Anzahl Sturzanfälle signifikant mit einer mittleren Reduktion von 42% in der 20 mg-CBD-Gruppe, 37% in der 10 mg-CBD-Gruppe und 17% in der Placebo-Gruppe.² Langzeit-Daten dieser Studien bestätigen diese Ergebnisse ohne einen signifikanten Wirkverlust über die Zeit.^{18,19} In der randomisierten, Placebo kontrollierten Studie bei 224 Patienten mit TSC lag die mittlere Anfallsreduktion bei 43% in der 25 mg/kg/Tag-CBD-Gruppe, 37% in der 50mg/kg/Tag-CBD-Gruppe versus 20% in der Placebo-Gruppe.³

Neben den drei zugelassenen Epilepsie-Syndromen wurde ein positiver Effekt von CBD bei weiteren epileptischen Erkrankungen und insbesondere auch therapierefraktären Epilepsien beschrieben.²⁰⁻²²

Verschiedene Wirkmechanismen werden vermutet, darunter die Veränderung des G-Protein-gekoppelten Rezeptors 55 (GPR55) sowie der Vanilloid-Typ-1-Kanäle (TRPV1).¹

Bisherige Praxis

Cannabinoide bei pädiatrischen Epilepsien in der Schweiz

CBD wurde in den letzten Jahren und wird aktuell bei therapieresistenten Epilepsien als add-on anfallsunterdrückendes Medikament eingesetzt. Im Gegensatz zum psychoaktiven THC unterliegt das nicht-psychoaktive CBD nicht dem Betäubungsmittelgesetz und kann mit einem normalen Rezept verordnet werden. Vorgängig muss eine Kostengutsprache bei der IV oder Krankenkasse eingeholt werden.

Für die Praxis

Empfehlungen der SGCM-SSCM

Grundsätzliche Empfehlung

CBD ist zugelassen als Zusatztherapie bei Patienten > 2 Jahre mit DS, LGS sowie der TSC, kann aber auch zur Behandlung von anderen therapieresistenten Epilepsien sowie bei Erwachsenen mit Epilepsie in Erwägung gezogen werden. Für den Einsatz von Cannabispräparaten, die zusätzlich THC enthalten, können aktuell aufgrund fehlender klinischer Daten keine Empfehlungen gegeben werden.

Empfohlene Präparate

Es werden ausschliesslich CBD-Monopräparate empfohlen, primär Epidyolex® (= CBD in einer ölig-ethanolischen Lösung, 100 mg/ml). Sollte auf Ethanol verzichtet werden (z.B. unter ketogener Diät) oder wird der Erdbeergeschmack des Fertigpräparates subjektiv nicht toleriert, sind geschmacksneutrale, ölige CBD-Lösungen (THC-frei) zu bevorzugen, welche als Magistralrezepturen in verschiedenen Konzentrationen verschrieben werden können. Im Falle von magistralen CBD-Extrakten sollte der THC-Gehalt verschwindend klein sein.

Dosierungen DS/LSG/TSC

Die Dosierung richtet sich nach der Fachinformation von Epidyolex®. Offiziell empfohlene Dosierung:

- Start mit 2.5mg/kg/Dosis 2x täglich
- Wöchentliche Steigerung um 2.5mg/kg/Dosis 2x täglich bis maximal 20mg/kg/Tag

Bei Nebenwirkungen sollte die Dosis reduziert und langsamer gesteigert werden. Meist wird in der Praxis schon zu Beginn ein langsames Einschleichtschemata angewendet zur besseren Verträglichkeit:

- Start mit 1mg/kg/Dosis 2x täglich
- Wöchentliche Steigerung um 1mg/kg/Dosis 2x täglich

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind bei Einnahme von CBD häufig, führen jedoch nur selten zur Sistierung der Medikation. Dazu gehören insbesondere Somnolenz (36%), Diarrhoe (31%), verminderter Appetit (28%) sowie Erbrechen (15%). Eine Appetitminderung muss beobachtet werden, ist aber meist schnell reversibel.

Pharmakokinetik und Interaktionen^{1,2,12,24}

CBD ist lipophil und zeigt eine tiefe orale Bioverfügbarkeit. Beim Einsatz von CBD können Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten, da CBD dosisabhängig Cytochrom-P450-Enzyme inhibieren kann (u.a. 3A4, 2C9, 2C19). So kann u.a. eine Wirkverstärkung/-verminderung von CYP-Substraten auftreten. Vermutlich treten klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen bei Erwachsenen allerdings erst ab ca. 300 mg CBD auf²⁴. Vor Beginn der Therapie mit CBD sollten die Spiegel der anfallssupprimierenden Medikamente bestimmt und in regelmässigen Abständen kontrolliert werden. Insbesondere ist zu beachten, dass eine Komedikation von CBD und Clobazam zu einer Erhöhung des Metaboliten N-Desmethylclobazam und somit zu zunehmender Sedierung führen kann. Durch Reduktion der Clobazam-Dosis lässt sich dies vermindern. Zudem können beim Einsatz von CBD erhöhte Transaminasenwerte beobachtet werden, v.a. bei CBD in Kombination mit Valproat. Regelmässige Leberwertkontrollen sind empfohlen.

Vorsicht ketogene Diät

Bei Kombination von Cannabinoid-haltigen Arzneimitteln mit ketogener Diät muss der Kohlenhydrat-Gehalt des verwendeten Produkts beachtet werden. So können zwar kleine Mengen Ethanol unter ketogener Diät eingenommen werden, zu bevorzugen ist jedoch der Einsatz einer öligen Lösung.

Referenzen

Literaturübersicht

1. Landmark CJ, Potschka H, Auvin S, et al. The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia*. 2021;62(4):857-873.
2. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New Engl J Med*. 2018;378(20):1888-1897.
3. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):285-292.
4. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):10.1212/
5. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New Engl J Medicine*. 2017;376(21):2011-2020.
6. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096.
7. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(8):1246-1251.
8. Landmark CJ, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):227-238.
9. Landmark CJ, Brandl U. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord*. 2020;22(S1):S16-S22.
10. Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *Cns Drugs*. 2019;33(9):867-881.
11. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017;48(03):143-151.
12. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50-66.
13. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):843-856.
14. Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open*. 2019;4(1):73-84.
15. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*.

16. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(5):738-748.
17. Nabbout R, Thiele EA. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic Disord*. 2020;22:S23-S28.
18. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020;22(1):1-14.
19. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302.
20. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(9):2228-2239.
21. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. *Epilepsia*. 2023;64(3):619-629.
22. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-1548.
23. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*. 2018;86:131-137.
24. Herdegen T, Cascorbi I. Drug Interactions of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Cannabinoid Drugs. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(49):833-840.



SGCM-SSCM

Schweizerische Gesellschaft für Cannabis in der Medizin
Swiss Society of Cannabis in Medicine
Société Suisse du Cannabis en Médecine
Società Svizzera di Cannabis nella Medicina

Informationen:

Schweizerische Gesellschaft für Cannabis in der Medizin
Journal: Medical Cannabis and Cannabinoids
PC Konto: 15-517638-1



www.sgcm-sscm.ch



info@sgcm-sscm.ch

In Zusammenarbeit mit:



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Swiss Confederation

Bundesamt für Gesundheit BAG
Office fédéral de la santé publique OFSP
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP
Uffizi federal da sanadad publica UFSP



Konferenz der kantonalen Gesundheits-
direktorinnen und -direktoren
Conférence des directrices et directeurs
cantonaux de la santé
Conferenza delle direttrici e dei direttori
cantionali della sanità