

# Cannabinoide

## Ein neuer Weg zur Epilepsiebehandlung?

Eine Reihe von Publikationen in hochrangigen medizinischen Fachzeitschriften berichtete in den letzten Monaten vom erfolgreichen Einsatz von Cannabidiol, einem Extrakt aus der Cannabis-Pflanze, bei besonders schwer verlaufenden Epilepsiesyndromen. Wenn von solchen Cannabis-Extrakten die Rede ist, gibt es häufig übertriebene Hoffnungen auf den Einsatz einer „natürlichen“ Therapie einerseits, Warnrufe vor den Risiken eines Einsatzes von Substanzen aus dem Drogenumfeld andererseits. Was ist hiervon zu halten?

### 1. Die Cannabis (Hanf-)pflanze enthält eine Vielzahl von Bestandteilen, von denen einige medizinische Wirkungen entfalten.

Berichte über medizinische Anwendungen von Cannabis sind mehr als 4.000 Jahre alt. Mehr als 400 Bestandteile der Cannabispflanze (Cannabinoide) sind bekannt, von denen einige derzeit in mehreren Bereichen der Medizin erfolgreich eingesetzt werden, unter anderem in der Schmerzbehandlung, in der Behandlung von Erbrechen und von Spastik.

Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften hinsichtlich einer Wirksamkeit bei Epilepsien reichen bis in das Jahr 1843 zurück. Damals setzte ein Arzt bei einem Säugling mit schweren Serien nächtlicher Anfälle mangels anderer Behandlungsoptionen eine Tinktur



aus Cannabis-Extrakten ein, die nach wiederholter Anwendung zu einer anhaltenden Besserung der Anfälle führte.

Seither gibt es eine Vielzahl von Berichten von Einzelfällen oder kleinen Fallserien, die beim Rauchen von Cannabis oder auch bei oraler Einnahme bei einem Teil der behandelten Patienten Besserungen der Anfallsfrequenz fanden. 1964 wurde *Tetrahydrocannabinol (THC)* als wichtiger Bestandteil entdeckt, heute zählen THC und *Cannabidiol (CBD)* als wichtige Komponenten, die günstige Effekte auf Anfallshäufigkeit oder –schwere haben können.

### 2. Wie wirken THC und CBD?

Diese beiden für die Epilepsiebehandlung wichtigsten Bestandteile von Cannabis haben sehr unterschiedliche Wirkmechanismen:

**THC** wirkt an speziellen Rezeptoren für vom Körper gebildete Substanzen, die man

*Endocannabinoide* nennt. Ihre Entdeckung 1992 glich einer Revolution, da sie erstmals eine Informationsübertragung auch in Richtung von der nachgeschalteten Nervenzellmembran zur präsynaptischen Endigung zeigten – dies dient der Verhinderung einer übermäßigen Ausschüttung von Neurotransmittern. Im Falle von Epilepsien ist dies interessant als möglicher Ausgleichsmechanismus, der eine übermäßige Freisetzung des erregenden Neurotransmitters Glutamat verhindern kann. Zu beachten ist jedoch, dass THC dosisabhängig auch die Freisetzung hemmender Neurotransmitter vermindern kann.

*Endocannabinoid-Rezeptoren* gibt es nicht nur an den Nervenzellen des Gehirns, sondern in vielen anderen Organen. Dies erklärt den weiten Einsatz von THC bei anderen Erkrankungen.

**CBD** wirkt nur in geringem Umfange an diesen *Cannabinoid-Rezeptoren*. Hingegen sind Wirkungen u.a. auf die Calcium-Konzentrationen in Nervenzellen und auf andere vor Anfällen schützende Transmittersysteme (Adenosin, Serotonin) bekannt. Aktuell ist noch unklar, welche dieser Effekte hauptsächlich den antikonvulsiven Effekt bewirken.

### 3. Gibt es klare Beweise dafür, dass THC und CBD vor epileptischen Anfällen schützen?



Belege für einen Schutz vor epileptischen Anfällen werden üblicherweise in Tiermodellen von Epilepsien und epileptischen Anfällen erhoben. Hier zeigten sich THC und CBD in unterschiedlichen Modellen wirksam in einer Verminderung der Schwere epileptischer Anfälle, die üblicherweise in der Entwicklung von Antikonvulsiva eingesetzt werden.

#### 4. Wie gut ist die Wirksamkeit beim Menschen belegt?

Neben einer Wirksamkeit in Fallserien verlangt man heute eine Evidenz auch aus klinischen Studien. 2016 publizierte der New Yorker Arzt Orrin Devinsky eine große Behandlungsserie bei Kindern mit schweren Epilepsien, denen Cannabidiol gegeben wurde. Er fand eine Minderung der Anfallshäufigkeit um ca. 50%, die über einen Zeitraum von 6 Monaten erhalten blieb.

Diese Behandlung erfolgte jedoch nicht verblindet, d.h. sowohl der Arzt als auch die Kinder und ihre Eltern wussten, dass CBD gegeben wurde. Dies kann zu hohen Erwartungshaltungen und

einer zu positiven Bewertung der Behandlungsergebnisse führen.

Es wurden daher mehrere Studien begonnen, die verblindet CBD oder ein Placebo gaben, bei Kindern mit *Dravet-Syndrom*, mit *Lennox-Gastaut-Syndrom* und mit *Tuberöser Sklerose*. Bei diesen drei sehr unterschiedlichen Formen von Epilepsien, die teils genetisch, teils durch strukturelle Hirnveränderungen bedingt sind, zeigte sich Cannabidiol gegenüber Placebo überlegen. Für das *Dravet-Syndrom* und für das *Lennox-Gastaut-Syndrom* wurden diese Ergebnisse bereits in besonders hochrangigen medizinischen Zeitschriften publiziert. Kinder mit *Dravet-Syndrom*, die unter erhältlichen Antiepileptika unzureichend behandelbar waren, erzielten eine Anfallsreduktion um mehr als 50%, solche unter Placebo nur um 5%. Bei Patienten mit *Lennox-Gastaut-Syndrom* sank die Zahl der Sturzanfälle unter Behandlung mit CBD um 42% im Vergleich zu 17% unter Placebo, in einer anderen Studie um 44% unter CBD und um 22% unter Placebobehandlung. Diese Effekte hielten auch über die Doppelblindphase hinaus an.

Diese Studien werden kritisiert, da alle Patienten neben CBD auch eine Grundbehandlung mit Antiepileptika erhielten. CBD vermindert jedoch den Abbau mancher anderer Antiepileptika, insbesondere von Clobazam und Valproinsäure. Ein Teil der Wirksamkeit von CBD in diesen Studien kann daher auf einer Erhöhung der Wirkkonzentrationen dieser häufig eingesetzten Antiepileptika beruhen.

#### 5. Sind THC und CBD gut verträglich?

Wie bei anderen antiepileptisch wirkenden Medikamenten auch gibt es von Patient zu Patient erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit von THC und CBD. Die Substanzen unterscheiden sich erheblich hinsichtlich des Risikos psychischer Nebenwirkungen: während THC als *psychotrop* gilt und in Abhängigkeit von der Dosis rauschartige Erlebnisse verursachen kann, ist CBD psychisch eher positiv, hat kein Suchtpotential und wird sogar in der Behandlung psychischer Krankheiten eingesetzt.

Beide Substanzen können müde machen und den Appetit mindern. Deshalb wird normalerweise eine vorsichtige Eindosierung über einen Zeitraum von 4 Wochen vorgenommen. Zu beachten ist auch, dass aufgrund von Auswirkungen der Substanzen auf die Verstoffwechslung in der Leber die Medikamentenspiegel anderer Antiepileptika ansteigen können – auch dies kann zu Nebenwirkungen führen, die jedoch nicht direkt den Cannabinoiden zuzurechnen sind.



und auf das *Lennox-Gastaut-Syndrom*, wird 2019 gerechnet.

Ärzte können den Einsatz von Cannabinoiden dennoch in Fällen bereits jetzt erwägen, in denen sich zugelassene Behandlungsverfahren als nicht hinreichend wirksam erwiesen haben. Bei Vorliegen einer solchen Pharmakoresistenz und einer schweren Epilepsieform kann ein Arzt eine Behandlung mit nicht zugelassenen Medikamenten als individuellen Behandlungsversuch verordnen. Voraussetzung hierfür ist gem. Urteilen des Bundessozialgerichtes und des Sozialgesetzbuches V (§31 Abs. 6), dass eine „nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht“. Dies trifft entsprechend der oben gegebenen Argumente für den Einsatz von Cannabinoiden zur Behandlung schwerer, pharmakoresistenter Epilepsien zu.

Für eine Erstattung dieser Behandlung durch die Krankenversicherungen wird in der Regel ferner verlangt, dass Cannabinoide in Form von „Extrakten in standardisierter Qualität“ appliziert werden. Sowohl Firmen, die THC oder CBD-Extrakte anbieten, als auch Apotheken, die Lösungen dieser Cannabinoide erstellen, müssen entsprechend Qualitätsstandards für die Herstellung der Cannabinoide erfüllen, um sie zur medizinischen Verwendung anbieten zu können.

In der Praxis werden die Behandlungskosten von den meisten Krankenkassen bei

Die Reinheit der verabreichten Substanzen ist von hoher Bedeutung nicht nur für eine verlässliche Wirkung, sondern auch, da Beimischungen anderer Alkaloide eine wichtige Rolle spielen für Nebenwirkungen, etwa Terpenoide für Müdigkeit.

## 6. Lassen sich die vorliegenden Studienergebnisse auf andere Epilepsien übertragen?

Für die meisten Epilepsien, insbesondere für die große Gruppe der fokalen pharmakoresistenten Epilepsien, liegen bislang keine Daten aus hinreichend großen Studien vor, die eine Wirksamkeit belegen. Mehrere Argumente legen jedoch nahe, dass Cannabinoide bei einem weiten Spektrum von Epilepsien einen Effekt haben können:

- Das *Endocannabinoid-System* ist ein allgemeines biologisches System zur Minderung einer übermäßigen Ausschüttung von Neurotransmittern, unabhängig von der Epilepsieform. Seine Aktivierung kann unabhängig von einer speziellen Krankheitsform

zu einer Minderung einer prokonvulsiven Transmitterausschüttung führen.

- Tierexperimentell wirkten THC und CBD in Modellen, die üblicherweise auch zur Prüfung von Antiepileptika mit einem Einsatzspektrum etwa in fokalen Epilepsien verwendet werden.
- Die klinischen Studien belegten Wirksamkeit von CBD bei schwersten Epilepsieformen, die sehr unterschiedliche zugrunde liegende Mechanismen der Epileptogenese haben. Dies spricht gegen eine hohe Spezifität des Wirkspektrums.

## 7. Zulassungsstatus und Anwendungsmöglichkeiten

Aktuell sind weder THC noch CBD zur Epilepsiebehandlung zugelassen. CBD hat jedoch von FDA und EMA den Status eines Orphan drug (eines Medikamentes zur Epilepsiebehandlung bei seltenen Epilepsien) erhalten; mit einer Zulassung, zunächst begrenzt auf das *Dravet-Syndrom*

entsprechender Begründung akzeptiert; leider hat es nach Erfahrung des Autors Einzelfälle gegeben, in denen sich Patienten das Recht auf eine Behandlung vor Gericht erstreiten mussten. Manche Krankenkassen sagen die Kostenübernahme zunächst nur für einen bestimmten Zeitraum zu. Dies ist sinnvoll, da die Behandlungskosten insbesondere im Erwachsenenalter hoch sind und insofern kritisch überprüft werden muss, ob behandelte Patienten auch einen Gewinn vom Einsatz eines Cannabinoids haben.

### **8. Zusammenfassende Bewertung**

Cannabinoide stellen aus Sicht des Autors eine interessante Behandlungsmöglichkeit für

Patienten dar, bei denen die verfügbaren Antiepileptika und andere operative oder Stimulationsverfahren keinen Nutzen gezeigt haben oder nicht einsetzbar sind. Es ist dringend erforderlich, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht nur bei seltenen, sondern auch bei häufigen Epilepsieformen durchzuführen; solche Studien sind aktuell – auch mit Unterstützung der *Deutschen Epilepsievereinigung* – zur Förderung beantragt.

Solange keine belastbaren Daten aus Studien vorliegen, kann eine Verordnung nur im begründeten Einzelfall erfolgen; hierbei ist eine sorgfältige Dokumentation der Effekte auf

die Anfallsfrequenz und der Verträglichkeit erforderlich, um entscheiden zu können, ob eine Fortsetzung der Behandlung sinnvoll und angemessen ist. Am Epilepsiezentrum Freiburg werden zur Gewährleistung einer möglichst hohen Patientensicherheit hierzu auch neuropsychologische und psychiatrische Untersuchungen eingesetzt.

Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage  
Epilepsiezentrum am Universitätsklinikum  
Freiburg