Statement der Österreichischen Schmerzgesellschaft zum klinischen Einsatz von Cannabinoiden in der Schmerzmedizin

Foto Strobl

PRIM. UNIV.-PROF. DR. CHRISTIAN LAMPL
Abteilung für Akutgeriatrie und Remobilisation, Barmherzige Schwestern Linz

UNIV.-PROF. DR. JOSEF DONNERER,
Stellvertretender Vorstand des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Graz

Foto Strobl

UNIV.-PROF. DR. MICHAEL K. HERBERT
Vorstand der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz

Felicitas Matern

PRIM. UNIV.-PROF. DR. MARTIN AIGNER
Vorstand der Abteilung Erwachsenenpsychiatrie, Universitätsklinikum Tulln

Gary Milano

OA DR. WOLFGANG JAKSCH
Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Wilhelminenspital Wien

BBK/Nicholas Bettscharf

PRIM. UNIV.-PROF. DR. RUDOLF LIKAR
Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

EINLEITUNG

Das Harz der Hanfpflanze, botanisch Cannabis sativa L., enthält über 500 verschiedene Verbindungen, von denen 104 zur Familie der Cannabinoide gehören. Sie unterscheiden sich sehr bezüglich ihrer Verwendbarkeit als Arzneimittelrohstoff, in Abhängigkeit von der Sorte, dem Standort und den Wachstumsbedingungen. Am bedeutsamsten und wissenschaftlich am besten untersucht sind folgende Cannabinoide:

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC, oft nur kurz als THC abgekürzt) ist der pharmakologisch wichtigste Cannabisinhaltsstoff. Dronabinol ist der internationale Freiname für THC. Dronabinol wird von Bionorica Ethics Austria zur magistralen Zubereitung von Lösungen und Kapseln für die orale Anwendung zur Verfügung gestellt. Das handelsübliche Dronabinol wird seit 2008 vorwiegend aus Drogenhanf gewonnen, der in Österreich durch die AGES angebaut und an die deutsche Herstellerfirma (Bionorica) geliefert wird. Vor 2008 wurde Dronabinol halbsynthetisch durch Umwandlung von nativem Cannabidiol (CBD) aus Faserhanf mit hohem CBD-Gehalt zu THC gewonnen. THC zählt zu den psychoaktiven Cannabinoiden und ist der für die berauschende Wirkung der Pflanze wesentliche Inhaltsstoff.

Nabilon (Canemes® Kapseln) ist ein synthetisches THC-Derivat für die orale Anwendung.

Cannabidiol (CBD) ist neben Δ^9-THC (THC, Dronabinol) der bekannteste Wirkstoff der Hanfpflanze. CBD wirkt nur schwach psychoaktiv, insbesondere bewirkt es kein „High" wie THC. Δ^9-THC und CBD können in einigen Systemen ähnliche Effekte haben, in anderen gegenteilige (Tab. 1, Seite 40) (Atakan, 2012). So wirkt es z. B. den psychotropen THC-Effekten entgegen. Das in Europa inzwischen überwiegend konsumierte THC-reiche Marihuana enthält oft kaum CBD, während traditionelles Haschisch meist einen höheren CBD-Anteil aufweist. Entsprechend unterschiedlich kann die Rauschwirkung sein. Durch seine antipsychotische Wirkung wirkt es Cannabis-induzierten Psychosen sowie Schizophrenie entgegen. CDB-reiche Sorten sind demnach tendenziell weniger „riskant".

Nabiximols (Sativex®) ist eine als Arzneimittel verwendete Pflanzenextraktmischung aus den Blättern und Blüten der Hanfpflanze Cannabis sativa L. und enthält jeweils standardisierte Gehalte an Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol. 100 Mikroliter Spray (ein Sprühstoß) enthalten: 2,7 mg Δ-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD). Sativex® ist ein Mundspray, das auf die Innenseite der Wange gesprüht wird, da THC und CBD als lipophile Substanzen auch über die Mundschleimhaut resorbiert werden.

WISSENSCHAFTLICHE BASIS DER CANNABINOIDWIRKUNGEN

Wie THC seine Wirkungen im menschlichen Körper ausübt, ist gut erforscht und lässt sich vergleichsweise einfach beschreiben. THC aktiviert vor allem spezifische Bindungsstellen auf Körperzellen, die Cannabinoidrezeptoren genannt werden. Von diesen sind zwei am besten erforscht, der Cannabinoid-1-Rezeptor (CB1-Rezeptor), dessen Aktivierung durch

1/6

Scanned by CamScanner

TABELLE 1: EFFEKTE VON Δ⁹-THC UND CBD

Effekte	Δ⁹-THC	CBD
CB1-Rezeptorinteraktion	++	±
CB2-Rezeptorinteraktion	+	±
Antiinflammatorisch	+	+
Immunmodulierend	+	+
Analgetisch (chron. Schmerz)	+	±
ZNS-Effekte:		
Antikonvulsiv	+	++
Muskelrelaxierend	++	+
Anxiolytisch	±	++
Psychotrop	++	–
Antipsychotisch	–	++
Antiemetisch	++	++
Sedierung	+	–
Gastrointestinale Effekte:		
Appetitsteigerung	+	–
GI-Motilität ↓	++	+

Auszugsweise aus Atakan et al., 2012

THC die bekannten psychischen Wirkungen, aber auch viele therapeutisch nutzbare Wirkungen verursacht, sowie der Cannabinoid-2-Rezeptor (CB2-Rezeptor). Wenn Bindungsstellen für eine bestimmte Substanzgruppe im Körper vorhanden sind, dann gibt es fast immer auch körpereigene Substanzen, die an diesen Rezeptoren binden. Diese Substanzen wurden als Membranphospholipidprodukte identifiziert und Endocannabinoide genannt. Ebenso konnten synthetisierende und abbauende Enzyme für die Endocannabinoide nachgewiesen werden. Das körpereigene Endocannabinoidsystem scheint an der Aufrechterhaltung der Homöostase bei Gesundheit und Krankheit beteiligt zu sein. Es ist aber nicht ständig aktiv, sondern wird nur bei Bedarf aktiviert. Diese aktivitätsabhängige Endocannabinoidsynthese konnte für neuronale Strukturen nachgewiesen werden und bewirkt einen CB1-mediierten neuronalen Feedback-Hemmmechanismus bei zu exzessiver Freisetzung von erregenden als auch von hemmenden Transmittern (Mechoulam et al., 2014).

Die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 sind beinahe ubiquitär vorhanden, deshalb ist es schwierig, selektiv nur einen physiologischen Prozess anzusteuern. CB1-Rezeptor-mediierte Effekte sind im ZNS, im peripheren Nervensystem sowie im Darmepithel vorherrschend, CB2-Rezeptor-mediierte Effekte im Immunsystem.

Aus den bekannten Effekten von THC – aufheiternd, muskelentspannend, antiepileptisch, brechreizhemmend, appetitsteigernd, entzündungshemmend, fiebersenkend, Augeninnendruck senkend, Bronchien erweiternd, beruhigend, schmerzhemmend – resultierten nach und nach auch die Hauptanwendungsgebiete: Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Anorexie/Kachexie, Spastik, Schmerzen. Die analgetische Wirkung der Cannabinoide ist in erster Linie CB1-vermittelt, mit geringer Beteiligung des CB2-Rezeptors (Maldonado et al., 2016).

Pharmakokinetik von Δ-9-Tetrahydrocannabinol:

- Nach inhalativer Aufnahme rasche und gute Resorption
- Nach oromukosaler Gabe rasche und gute Resorption (systemische Bioverfügbarkeit etwa 10 Prozent)
- Nach oraler Gabe gute, aber variable Aufnahme – hoher First-Pass-Effekt (systemische Bioverfügbarkeit 10–20 Prozent)
- Extensive Gewebeverteilung
- Die Biotransformation des Δ⁹-THC erfolgt zunächst zum aktiven Hydroxyl- und weiter zum inaktiven Carboxyl-Analogon
- Halbwertszeit 2–5 Stunden
- Längere Halbwertszeit der Metaboliten
- Ausscheidung biliär/renal

Cannabidiol (CBD) hat ähnliche pharmakokinetische Parameter: nach oraler oder oromukosaler Gabe erreicht die systemische Bioverfügbarkeit etwa die Hälfte des Wertes von THC, aber die Halbwertszeit ist etwas länger als bei THC; extensive Metabolisierung.

Nabilon hat eine hohe Absorptionsrate nach oraler Gabe, eine Eliminationshalbwertszeit der Ausgangssubstanz von zwei Stunden, mit extensiver Gewebeverteilung und Metabolisierung.

Die metabolische Biotransformation der Cannabinoide erfolgt über Cytochromenzyme. Die Pharmakokinetik der oralen Cannabinoide weist erhebliche Schwankungen zwischen einzelnen Personen auf, weshalb stets eine individuelle Dosiseinstellung notwendig ist. Allen Cannabinoiden ist aufgrund der Lipophilie die lange Verweildauer geringer Substanzreste in den Geweben mit verzögerter Ausscheidung gemeinsam (cave: Drogentest im Harn).

Eine Studie von Grotenhermen (2001) legt nahe, dass medizinisches Cannabis durch orale Applikation und/oder Vaporisieren (Inhalieren) heilsamer wirkt, da die komplexe Wirkstoffkombination besser aufgenommen werde und karzinogene Verbrennungsprodukte vermieden würden. Auch kam die Studie von Zuurman et al. (2008) zu dem Schluss, dass das Verdampfen mit dem Vaporizer eine sinnvolle Methode zur Verabreichung von THC ist. Aber selbst das Vaporisieren von Zubereitungen von reinem THC mit definiertem Wirkstoffgehalt hat immer noch den Nachteil der Störungen der Alveolarmakrophagenfunktion und deren Cytokinproduktion mit erhöhter bronchialer/pulmonaler Infektionsgefahr (Baldwin et al., 1997).

Die Bevorzugung des Rauchens von Cannabis-erfahrenen Patienten (gegenüber einer oralen oder oromukosalen Applikation) hat durchaus auch eine pharmakokinetische Basis. Als sehr lipophile Substanz wird THC pulmonal fast zu 100 Prozent

2/6

Scanned by CamScanner

und sehr rasch resorbiert und erreicht hohe Blutspiegel, während die Bioverfügbarkeit für THC und auch für CBD nach oraler oder oromukosaler Applikation nur 10 bis 20 Prozent erreicht und variabel ist (siehe oben Pharmakokinetik). Für die schmerztherapeutische Anwendung sollte trotzdem kein medizinisches Cannabis und kein Rauchen/Vaporisieren empfohlen werden, sondern die exakt dosierbaren oralen Cannabinoide mit ausreichend guter Resorption und Wirksamkeit.*

Eine Metaanalyse von Boychuk et al. (2015) bezüglich der vorliegenden Forschungsliteratur kam zu dem Ergebnis, dass Cannabinoide bei chronisch neuropathischen Schmerzen angezeigt sein könnten, wenn andere Therapien erfolglos waren. Weitere Studien seien nötig, um die Auswirkungen der Dauer einer Behandlung und die beste Form der Verabreichung einschätzen zu können. Laut Petzke et al. (2016) können Cannabinoide für die kurz- und mittelfristige Therapie von neuropathischen Schmerzen bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden.

Eine kürzlich in JAMA publizierte Meta-Analyse von Whiting et al. (2015) kommt aufgrund von Studien mit moderater Qualität zu dem Schluss, dass die Evidenzlage für die Verwendung von Cannabinoiden zur Behandlung von chronischen Schmerzen und Spastizität spricht. Allerdings sind Cannabinoide auch mit einem erhöhten Risiko von Kurzzeitnebenwirkungen assoziiert. Fitzcharles et al. (2016) fanden in ihrem systematischen Review kontrollierter Studien zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen bedingt durch rheumatische Erkrankungen keine ausreichende Evidenz für eine Behandlungsempfehlung.

31 Studien wurden von Lorenzetti et al. (2016) ausgewählt, um die neuroanatomischen Veränderung in Folge von Cannabiseinnahme abschätzen zu können. Neuroanatomische Veränderungen entstanden in Regionen mit hoher Cannabinoidrezeptordichte (d. h. in Hippocampus, präfrontalem Kortex, Amygdala, Kleinhirn). Höhere Dosis und früheres Alter bei Beginn der Cannabiseinnahme waren mit diesen Veränderungen verbunden. Es gibt Hinweise, dass THC solche schädlichen Auswirkungen verstärkt, während CBD davor schützt. Vorübergehende Änderung der Wahrnehmung, beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen und beeinträchtigte motorische Leistungsfähigkeit sind die ohnehin sehr bekannten Nebenwirkungen des Cannabiskonsums. Hohe Dosen können Angstgefühle auslösen, während niedrige Dosen Angstsymptomen entgegenwirken. Jedenfalls sollten Cannabinoide bei Kindern oder Jugendlichen bis zum Vorliegen entsprechender Langzeitdaten nicht eingesetzt werden. Um das Feld voranzubringen, schlagen Lorenzetti et al. (2016) die dringende Entwicklung von konsensorientierten Leitlinien vor, um den Gebrauch und die Exposition von Cannabis in Humanstudien genau und umfassend zu evaluieren.

Der Zusammenhang von THC-Gebrauch mit der Entwicklung von psychotischen Symptomen ist noch nicht restlos geklärt. Bei CBD werden protektive Faktoren vermutet. Aktuelle Reviews zu Assoziationsstudien präsentieren eine Evidenz für die Risikozunahme der Entstehung von Psychosen bei regelmäßigem Cannabiskonsum, insbesondere für Risikogruppen (Vaucher et al., 2015; Gage et al., 2016).

Für Cannabis werden chronische Effekte auf kognitive Fähigkeiten weniger konsequent gezeigt als z. B. für „Ecstasy", aber empfindlichere Tests einschließlich elektrophysiologischer Untersuchungen haben auch bei Cannabis langfristige Defizite in der Aufmerksamkeit ergeben (Klugman und Gruzelier, 2003).

ZULASSUNG UND INDIKATIONEN DER CANNABINOIDE

Allgemeine Anmerkung: Magistrale Zubereitungen wie die von Dronabinol und Cannabidiol haben in Österreich keine explizite Zulassung für ein definiertes Krankheitsbild. Ihre Verordnung als Add-on ist formal zulässig und gängige klinische Praxis. Dronabinol ist allerdings in einigen Ländern (USA, Belgien) mit definierten Indikationen zugelassen.

Dronabinol

- Zugelassene Indikationen (USA, Belgien):
  - Appetitlosigkeit bei HIV/AIDS-Patienten
  - Nausea assoziiert mit Chemotherapie
- Weitere gut untersuchte Anwendungsgebiete:
  - Eine analgetische Wirkung – zur Therapie von chronischen Schmerzen, speziell bei neuropathischen Schmerzen und Schmerzen im Rahmen einer bestehenden MS-Erkrankung (Petzke et al., 2016; Maldonado et al., 2016)
  - Als Add-on zur Opioid-Therapie bei Krebspatienten geeignet, da CB1-Rezeptoreffekte und Opioidrezeptoreffekte klar zu trennen sind; Anwendungsbeobachtungen bei Fibromyalgie mit Besserungen bei Schmerz, Fatigue, Depression, Schlafqualität (Likar 2015)
  - Muskelentspannende Wirkung (antispastisch) bei Multipler Sklerose mit therapieresistenter Spastik; jedoch geringe Evidenz für eine muskelentspannende Wirkung bei anderen Erkrankungen mit erhöhtem Muskeltonus wie spastische Querschnittslähmung; keine Evidenz bei Torticollis; sehr geringe Evidenz für Reduktion der Migränekopfschmerzepisoden als Intervalltherapie (Studie mit Medizinalhanf)
  - Eine appetitanregende Wirkung insbesondere bei Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit im Rahmen von Krebserkrankungen
  - Sehr geringe Evidenz für Symptomlinderung von Schmerzen und Appetitlosigkeit bei Morbus Crohn (Studie mit Medizinalhanf)

Nabilon (Canemes® 1 mg Kapseln)

- Zugelassene Indikation:
  - Als Antiemetikum bei Übelkeit und Erbrechen unter Zytostatikatherapie im Rahmen einer Krebstherapie
- Weiteres untersuchtes Anwendungsgebiet:
  - Bei Fibromyalgie Besserung der Schmerzen und körperlichen Funktion (Skrabek et al., 2008)

Cannabidiol (CBD)

Ist noch nicht ausreichend erforscht, die entzündungshemmende Wirkung von CBD kann u. a. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Arthritis, Asthma sowie weiteren Autoimmunkrankheiten helfen. CBD wirkt angstlösend, hilft bei Übelkeit, und es besitzt neuroprotektive und antibakterielle Eigenschaften.

3/6

Scanned by CamScanner

Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

- Zugelassene Indikation:
  - Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose, um mittelschwere bis schwere spastische Symptome zu verbessern. Voraussetzung ist, dass die Patienten nicht ausreichend auf eine andere antispastische Therapie angesprochen haben und sich die Beschwerden durch die Therapie mit Sativex® erheblich klinisch verbessern. (Novotna et al., 2011)
- Weitere gut untersuchte Anwendungsgebiete:
  - Bei neuropathischen Schmerzsyndromen; mehrere kontrollierte klinische Studien: signifikante Besserungen bei unilateraler peripherer Neuropathie, Besserungen bei zentralen neuropathischen Schmerzen bei Multipler Sklerose (Nurmikko et al., 2007; Langford et al., 2013).

ANFALLENDE KOSTEN (Kassenpreise ohne MWSt.)

Dronabinol-Tropfen 2,5% 10 g	€ 179,85
Sativex® 3 x 10 ml	€ 514,35
Canemes® 28 Stk.	€ 346,00

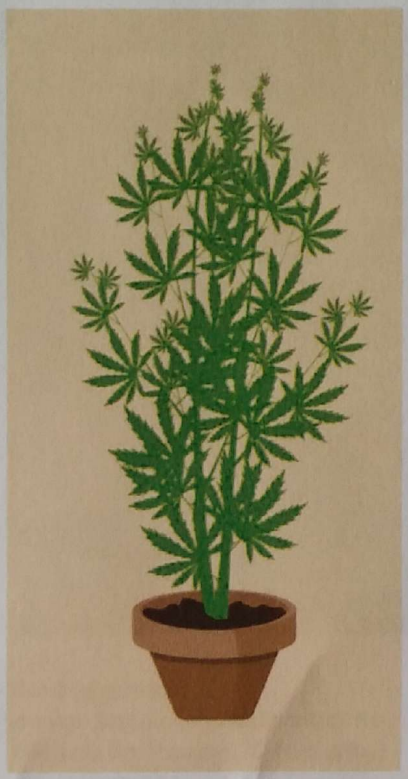
Tagestherapiekosten:	
Bei 10 mg Tagesdosis	
Dronabinol als Tropfen	ca. € 7,–
bei 10 Sprühstößen	
Sativex-Spray pro Tag	ca. € 19,–
bei 2 Stk. Canemes-Kapseln	
pro Tag	ca. € 24,–

WELCHE PATIENTEN KOMMEN FÜR DIE BEHANDLUNG MIT CANNABINOIDEN IN FRAGE?

Die beschriebenen Indikationsgebiete für die einzelnen Präparate geben auch die Auswahl der Patientengruppen für eine Cannabinoidverschreibung vor. Es sind dies die Bereiche:

- **Tumorschmerztherapie, Palliativmedizin:** als Add-on zu Opioiden (Cannabinoide können niemals die Opioide ersetzen).
- **Multiple-Sklerose-Patienten mit spastikassoziierten Schmerzen:** als Add-on zu anderen muskelrelaxierenden Medikamenten.
- **Chronische nozizeptive und neuropathische Schmerzen:** Nach Ausschöpfung der betreffenden mechanismus- orientierten Eskalationstherapieschemata (sowohl medikamentös wie auch invasiv und nichtmedikamentös), und wenn die Schmerzsituation fachlich nachvollziehbar und schlüssig ist, können Cannabinoide als Zweit-/Drittlinientherapie als Add-on verordnet werden.

Shutterstock



Der Einsatz der Cannabinoide in der Schmerztherapie ist immer als koanalgetische, synergistisch analgetische oder adjuvante analgetische Therapiemaßnahme zu sehen. Nozizeptive Schmerzen können genauso chronifizieren wie neuropathische Schmerzen, insbesondere wenn die primäre Grunderkrankung nicht mehr vollständig behandelt werden bzw. ausheilen kann (z. B. Arthrose, Rheuma etc.). CB1- und CB2-Rezeptoraktivierung hemmt die nozizeptive Transmission, aktiviert die deszendierende Hemmung und modifiziert die emotionale Schmerzkomponente. Insbesondere die leicht sedierende, muskelrelaxierende und stimmungsaufhellende Wirkung der Cannabinoide sowie die Modifikation der emotionalen Schmerzkomponente können bei den Patienten die empfundene Schmerzstärke vermindern und die Schlafqualität verbessern.

Wichtig: Cannabinoide sollen prinzipiell langsam aufdosiert werden, um Nebenwirkungen zu Beginn der Therapie zu vermeiden. Aus diesem Grund, und auch aufgrund fehlender analgetischer und anti-hyperalgetischer Potenz bei akuten nozizeptiven Schmerzen, sind Cannabinoide bei akuten Schmerzen nicht indiziert! (Kraft et al., 2008; Stevens and Higgins; 2017).

Aus pharmakotherapeutischer und pharmakokinetischer Perspektive sind folgende Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen zu berücksichtigen:

Kontraindikationen:

- Psychiatrische Erkrankungen: Schizophrenie, Panikattacken, endogene Depression, bipolare Erkrankung
- Erkrankungen des Nervensystems: Krampfneigung, Epilepsie in der Anamnese (bei Dronabinol kontraindiziert)
- Koronarkrankheit

Unerwünschte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten:

- Verstärkung der müde und schläfrig machenden Wirkungen anderer Medikamente (Schlafmittel, manche Antidepressiva und Neuroleptika, Alkohol)
- Verstärkung der herzfrequenzsteigernden Wirkungen anderer Substanzen (Sympathomimetika, Anticholinergika)

Pharmakokinetische Interaktionen:

Bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Azol-Antimykotika) können die Wirkungen und Nebenwirkungen der oralen Cannabinoide verstärkt sein, dagegen kann bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4-Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin) die Wirkung abgeschwächt sein.

Die **Nebenwirkungen** der Cannabinoide sind strikt dosisabhängig und auch abhängig vom Präparat. Nebenwirkungen aus Studien mit hohen Dosen (bis 20–30 mg THC/Tag und höher): Müdigkeit, Sedierung, Schwindelanfälle, Sturzrisiko erhöht; vorübergehende Änderung der Wahrnehmung, beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen und beeinträchtigte motorische Leistungsfähigkeit. Hohe Dosen können Angstgefühle auslösen, niedrige Dosen wirken Angstsymptomen entge-

4/6

Scanned by CamScanner

Shutterstock

gen. Mundtrockenheit, Abnahme des Tränenflusses, Rötung der Augen, Blutdruckanstieg, Palpitationen, gastrointestinale Störungen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme der öligen Lösung in Tee oder Wasser nicht zweckmäßig ist, günstiger ist die Kombination mit Brot oder fetthaltigen Nahrungsmitteln.

Teilnahme am Straßenverkehr: Dronabinol und Nabilon haben einen Einfluss auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr. Speziell während der Dosisfindung und Dosissteigerung für 12 Stunden nach letzter Dosis kein Kfz lenken! – Es wird generell empfohlen, dem Patienten ein Behandlungszertifikat auszuhändigen. CBD als nichtpsychotropes und sedierendes Cannabinoid hat höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr.

Umgang mit Drogentests: Drogentests (Urin, Blut, Haar) können auch noch bis zu vier Wochen nach Beendigung der Einnahme positiv sein.

Reisen, Fernreisen: Bei Reisen innerhalb Europas ist in den Schengen-Staaten das Mitführen von Medikamenten, auch Suchtmitteln, für einen Zeitraum von 30 Tagen erlaubt. Mitzuführen und bei der Einreise vorzulegen sind jedoch:

- das Originalrezept
- ein vom Arzt ausgefülltes Formular/Bestätigung der Therapie (30 Tage gültig)
- Personalausweis

SCHMERZTHERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Die Cannabinoide Dronabinol und Cannabidiol können in Österreich für die Schmerztherapie magistraliter verschrieben werden. Das vollsynthetische Nabilon (Canemes®) und das Kombinationspräparat Sativex® sind in Österreich als Arzneispezialität zugelassen und werden in der Schmerzmedizin meist im „Off-Label-Use" eingesetzt.

Die Verordnung von Dronabinol ist aus schmerzmedizinischer Sicht unter den Voraussetzungen gerechtfertigt und medizinisch indiziert, wenn die lege artis mechanismusorientierte schmerztherapeutische Eskalationstherapie ausgereizt wurde. Darüber hinaus verlangen unterschiedliche Indikationen unterschiedliche Dosierungen zur Erzielung eines befriedigenden Effekts. Die interindividuelle Variabilität in der Ansprechbarkeit ist groß. Daher ist zur Erzielung eines optimalen therapeutischen Effektes die Ermittlung der besten individuellen Dosierung wichtig, was sich wiederum auf die Tagesgesamtdosis (dito Tagesgesamtkosten) auswirkt. Wenn möglich sollte zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen (hier sind vor allem die psychischen Wirkungen und die Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System zu nennen) eine einschleichende Dosierung erfolgen, insbesondere im ambulanten Setting. Begonnen werden kann z. B. mit 2 x 2,5 mg oder 1 x 5 mg. Ein Therapiebeginn mit 2 x 5 mg Dronabinol pro Tag sollte nur bei cannabiserfahrenen Patienten erfolgen. Bei Verordnung von Dronabinol-Tropfen 2,5 %, 10 ml (entsprechend 250 mg Dronabinol) sollte die Dosierung mit 2 x 3 Tropfen (entsprechend 2 x 2,5 mg) einschleichend begonnen werden. Der Wirkeintritt erfolgt nach 0,5–1 Stunde, die maximale Wirkung zeigt sich nach 2–4 Stunden, die maximale Wirkdauer beträgt 8–12 Stunden. Die Tageszieldosis beträgt bei den meisten Patienten zwischen 7,5 und 10 mg Dronabinol, in Abhängigkeit von der Indikation. Nur wenige Patienten benötigen 20 mg oder mehr.

Das „High-Gefühl" ist pharmakologisch nachvollziehbar, da Dronabinol reines Δ-9-Tetrahydrocannabinol (THC) ist und dies ab einer gewissen Dosis – auch oral eingenommen – zu psychotropen Nebenwirkungen führt. In Zubereitungen mit Cannabidiol-Anteil (CBD) (z. B. Sativex®) reduziert sich die psychotrope Wirkung erheblich.

Sativex® enthält jeweils standardisierte Gehalte an Δ-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Ein Sprühstoß (100 Mikroliter Spray) Sativex® enthält 2,7 mg

5/6

Scanned by CamScanner

Δ-9-Tetrahydrocannabinol, 2,5 mg CBD und 40 mg Alkohol. Der Alkoholgehalt ist zu gering, um eigene ZNS-Effekte auszulösen. In klinischen Studien betrug die mittlere (von MS-Patienten) benötigte Dosis acht Sprühstöße pro Tag. Mehr als zwölf Sprühstöße pro Tag werden in der Fachinformation nicht empfohlen. Nach der Verwendung von Sativex® (vier Sprühstößen) werden sowohl THC als auch CBD ziemlich schnell absorbiert, der Wirkeintritt erfolgt innerhalb von 15 Minuten nach einer Anwendung in der Mundhöhle. Die Maximalwirkung wird ungefähr 45–120 Minuten nach der Verwendung einer einzigen Dosis erreicht und wurde allgemein gut vertragen, mit seltenem Auftreten einer signifikanten Psychoaktivität. Es ist hier darauf hinzuweisen, dass durch die nunmehrige Verfügbarkeit von Cannabidiol auf magistraliter Rezept auch eine freie Kombination von oralem Dronabinol und CBD möglich ist.

Nabilon-Kapseln (Canemes®) könnten theoretisch auch zur Schmerztherapie eingesetzt werden, stellen allerdings eine komplizierte und teure Alternative dar. Nabilon ist viel potenter als Dronabinol, sodass ein Therapiebeginn mit einer Kapsel täglich für viele Patienten zu hoch ist. Hier müsste ein Kapselinhalt eventuell in der Apotheke auf vier Kapseln aufgeteilt werden. Außerdem liegen zu Nabilon in der Indikation „Schmerztherapie" relativ wenige Erfahrungen vor; Wirkung und Nebenwirkungen dürften denen von Dronabinol entsprechen.

EMPFEHLUNG DER ÖSG

Wenn die Schmerzsituation fachlich nachvollziehbar und schlüssig ist, die mechanismusorientierten oder WHO-Stufenschema-basierten Therapieregimes ausgeschöpft wurden (sowohl medikamentös wie auch invasiv und nichtmedikamentös), kann die Verordnung von Cannabinoiden als Zweit-/Drittlinientherapie add-on erfolgen. Entspricht die Indikation bei einem Patienten gut untersuchten Anwendungsgebieten, liegt eine umfassende Dokumentation der Schmerzgeschichte vor, bzw. ist die Schmerzhemmung durch Cannabinoide beim Patienten bereits nachgewiesen (Schmerzkalender), wird auch die Kostenübernahme durch die Krankenkasse erfolgen. Die preisgünstigste Cannabinoidtherapie ist derzeit mit magistralen Zubereitungen von Dronabinol als Tropfen oder Kapseln. Um psychotrope und kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte die Dosierung einschleichend begonnen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus schmerzmedizinischer Sicht ist die Verwendung von Δ-9-Tetrahydrocannabinol (THC) samt Analoga als Add-on-Gabe indiziert, wenn die Schmerzsituation fachlich nachvollziehbar und schlüssig ist, und die mechanismusorientierte schmerztherapeutische Eskalationstherapie oder die WHO-Stufenschema-basierte Therapie sowohl medikamentös wie auch invasiv und nicht-medikamentös ausgeschöpft wurde. Die Verordnung von THC sollte vorzugsweise in Form von Dronabinoltropfen oder -Kapseln erfolgen. THC kann sowohl bei nozizeptiven wie auch bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden. Um psychotrope und kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte die Dosierung einschleichend begonnen werden. Die durchschnittliche Tageszieldosis beträgt bei den meisten Patienten zwischen 7,5 und 10 mg Dronabinol, in Abhängigkeit von der Indikation. Nur wenige Patienten benötigen 20 mg oder mehr.

* Hier ist noch anzumerken, dass das THC in der Cannabispflanze als inaktive Carboxylvorstufe vorliegt, die erst durch Erhitzen in das aktive Δ^9-THC überführt wird – deshalb Rauchen, Vaporisieren, Kekse backen, Teezubereitung.

REFERENZEN

Dronabinol Active Substance Profile von Bionorica Ethics

Cannabidiol: Information about the active ingredient

Sativex® Fachinformation

Canemes® Fachinformation

Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. Ther Adv Psychopharmacol. 2012 Dec;2(6):241-54.

Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Nov;156(5):1606-13.

Boychuk D. G., Goddard G., Mauro G., Orellana M. F. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. Journal of oral & facial pain and headache. 2015;29:7–14.

Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. Schmerz. 2016;30:47-61.

Grotenhermen F. Harm Reduction Associated with Inhalation and Oral Administration of Cannabis and THC. Journal of Cannabis Therapeutics. 2001;1:133-152.

Klugman A, Gruzelier J. Chronic cognitive impairment in users of 'ecstasy' and cannabis. World Psychiatry. 2003;2:184-90.

Kraft B, Frickey NA, Kaufmann RM, Reif M, Frey R, Gustorff B, Kress HG. Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers. Anesthesiology. 2008 Jul;109(1):101-10.

Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, Ratcliffe S. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. J Neurol. 2013 Apr;260(4):984-97.

Lorenzetti V, Solowij N, Yücel M. The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. Biol Psychiatry. 2016;79:e17-31.

Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. Pain. 2016 Feb;157 Suppl 1:S23-32.

Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nat Rev Neurosci. 2014 Nov;15(11):757-64.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex(®)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011Sep;18(9):1122-31.

Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Pain. 2007 Dec 15;133(1-3):210-20.

Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies. Schmerz. 2016;30:62-88.

Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. J Pain. 2008 Feb;9(2):164-73.

Stevens AJ, Higgins MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. Acta Anaesthesiol Scand. 2017 Mar;61(3):268-280.

Stott C, White L, Wright S, Wilbraham D, Guy G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. Springerplus. 2013;2:236.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for Medical Use. JAMA. 2015;313:2456-2473.

Zuurman, C. Roy C, Schoemaker RC et al. Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. Journal of Psychopharmacology. 2008;22:707–716.

6/6

Scanned by CamScanner