

Maja Falckenberg, Hamburg

Cannabinoide in der Palliativmedizin

Der Status quo

MIT CANNABINOIDEN wurden bei der Behandlung von Schmerzen, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Spastik und einer Reihe anderer Symptome teilweise gute Effekte beobachtet. Diese Substanzen könnten daher in der Zukunft eine bedeutendere Rolle in der Palliativmedizin spielen. Viele wichtige Fragen sind allerdings noch offen.

Hanf (Cannabis) zählt zu den ältesten Nutz- und Zierpflanzen der Welt. Neben dem Gebrauch als Faser- und Drogenpflanze findet er auch als Heil- und Ölpflanze Verwendung. Zubereitungen von Cannabis sativa L. und Cannabis indica sind seit langer Zeit in der Arznei- und Heilkunde gebräuchlich, der erste Bericht darüber datiert von 2737 v. Chr. in China. Im Pen T'sao Kang Mu (Bencao Gang Mu; 1596), dem unter Kaiser Shen Nung verfassten ersten Arzneibuch der Welt, heißt es, dass Cannabis als Heilmittel gegen Malaria, Rheuma und viele andere Unpässlichkeiten eingesetzt wurde.

Der klinische Einsatz in Deutschland ist gesetzlich beschränkt, auch weil bisher nur begrenzte Hinweise auf Wirkeffekte vorliegen. In MEDLINE finden sich 570 Artikel zu verschiedenen Aspekten der medizinischen Anwendung.

Rezeptoren für Cannabinoide

Cannabis sativa L. enthält etwa 100 verschiedene Cannabinoide. Der Hauptinhaltsstoff ist Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). Das kürzlich entdeckte Endocannabinoidsystem, ein körpereigenes Rezeptorsystem, hat das Verständnis für die Wirkung von exogen zugeführtem Cannabis erweitert. Es gibt Hinweise darauf, dass das Endocannabinoidsystem Schmerzen, Muskeltonus, Stimmung, Appetit und Entzündungen beeinflussen könnte. Wenn eine gezielte Nutzung dieses natürlichen Systems möglich würde, stünde eine nebenwirkungsarme hoch wirksame Substanz zur Verfügung. Hierbei gibt es jedoch noch Hürden, Erwartungen der letzten Jahre haben sich noch nicht erfüllt.

Historie

Die Weltgesundheitsorganisation WHO erklärte 1954, dass Cannabis keinerlei therapeutischen Nutzen habe. Mit der Verabschiedung der „UN Single Convention on Narcotic Drugs“ im Jahr 1961 wurde Cannabismedizin weltweit illegal. Auch in Deutschland durften Ärzte ihren Patienten fast 40 Jahre keine Cannabismedikamente verschreiben.



Foto: privat

Dr. med. Maja Falckenberg, Hamburg

Am 1. Februar 1998 trat jedoch eine Änderung des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) in Kraft. THC wurde aus der Anlage I des BtMG („nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel“) gestrichen und in die weniger streng reglementierte Anlage III („verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel“) aufgenommen. Seit dieser Umstufung von THC war es in Deutschland zumindest theoretisch möglich, Patienten mit THC-haltigen Medikamenten zu behandeln. Es wurde möglich, das Fertigmittel Marinol® aus den USA zu importieren, das zu mehr als 90% aus THC besteht. Dronabinol ist in Deutschland ferner als Rezeptursubstanz erhältlich (siehe Seite 51).

Schnell wurde jedoch klar, dass die Mehrheit der Krankenkassen eine Dronabinoltherapie nicht bezahlen würde, da

die Präparate keine zugelassenen Medikamente sind. Zudem sind die Kosten enorm. Sie belaufen sich auf 300–600 Euro pro Monat, für manche Patienten, insbesondere mit Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (z.B. Morbus Crohn), auf bis zu 1500 Euro pro Monat.

2008 wurde im Ausschuss für Gesundheit des Deutschen Bundestags nach Eingang von Anträgen zweier Fraktionen eine öffentliche Anhörung zur Verwendung von Cannabis als Arzneimittel durchgeführt. Gefordert wurde, den Gebrauch bzw. den Besitz und Anbau von Cannabis strafrechtlich nicht weiter zu verfolgen, wenn dies aufgrund einer ärztlichen Empfehlung bzw. einer ärztlichen Bescheinigung über eine medizinische Indikation im Rahmen der Behandlung schwerer Erkrankungen wie HIV, multipler Sklerose, chronischer Schmerzen, Epilepsie und Krebs geschieht. Darüber hinaus wurde gefordert, die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels auf Basis eines standardisierten, definierten Cannabisextraktes (sobald er zur Verfügung steht) durch Aufnahme in die Anlage III des BtMG verschreibungsfähig zu machen.

Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) nahm dazu wie folgt Stellung: „Für Cannabinoide konnte eine deutliche antiemetische Effektivität im klinischen Einsatz nachgewiesen werden. Cannabinoide sollten jedoch der Behandlung von Patienten vorbehalten bleiben, bei denen mit den herkömmlichen Antiemetika keine ausreichende Linderung zu erzielen ist. Darüber hinaus kann man anhand der bisher durchgeführten Untersuchungen schlussfolgern, dass THC ein

potenziell sinnvolles Medikament zur Appetitsteigerung bei multisymptomatischen Tumorpatienten ist. Neben der appetitsteigernden Wirkung können diese Patienten, für die das Behandlungsziel eine Verbesserung der Lebensqualität ist, auch von der stimmungsaufhellenden Wirkung von THC profitieren.



Die symptomlindernden und auch stimmungsaufhellenden Wirkungen der Cannabinoide bei Patienten mit schweren und unheilbaren Erkrankungen, die durch eine Vielzahl von Symptomen belastet sind, können somit im Sinne einer palliativmedizinischen Behandlung von Nutzen sein, wenn dieses Ziel mit anderen Maßnahmen nicht erreicht werden kann, weshalb die Option des Einsatzes von Cannabinoiden in einer therapierefraktären Situation zweifellos zu begrüßen ist.“

Gibt es seitdem neue Erkenntnisse zur Indikation von Cannabinol in der Palliativmedizin?

Klinische Daten

Symptomlinderung bei ALS

Von 131 Patienten benutzen 13 Cannabis in den letzten 12 Monaten. Cannabis hatte möglicherweise hier einen leichten Effekt auf die Symptome Appetitlosigkeit, Depression, Schmerz, Spastizität und Hypersalivation [1].

Anorexie-/Kachexiesyndrom

Zu diesem Bereich der Symptomlast gibt es eine Reihe von Studien. Dabei sind die Therapieerfolge nicht so hoch, wie die theoretischen Überlegungen zu Wirkzusammenhängen erhoffen ließen. Möglicherweise sind die Zusammenhänge im Endocannabinoidsystem so komplex, dass keine Rückschlüsse auf Effekte durch exogenes Cannabis möglich sind.

Anatomische, physiologische und pharmakologische Studien haben gezeigt, dass das Endocannabinoidsystem weit im Darmsystem verbreitet ist und dort unterschiedliche Aufgabe hat. Es ist an der Regulation von Nahrungsaufnahme, Übelkeit und Erbrechen, gastraler Sekretion, Mobilität, Ionen-transport, intestinaler

Entzündung und Zellproliferation beteiligt [2]. Neben dem Einsatz von Prokinetika, Kortikosteroiden und

Gestagenen wurden auch Cannabinoide auf ihre Eignung zur Appetitsteigerung und Gewichtszunahme untersucht. Bei Tumorpatienten waren Cannabinoide deutlich effektiver als Placebo, aber eher schwächer als Gestagene. Bei Patienten mit Aids oder Morbus Alzheimer konnte im Vergleich zu Placebo ebenfalls eine höhere Effektivität nachgewiesen werden. Nebenwirkungen wie Schwindel, Müdigkeit und Benommenheit führten bei einem Teil der Patienten zum Abbruch der Cannabinoidtherapie [3].

Übelkeit

Der Effekt von Cannabinoiden bei dem Symptom Übelkeit wurde bei unterschiedlichen Grunderkrankungen in vielen Studien untersucht. Hierbei geht man von dem Effekt des Cannabis auf die zwei Rezeptoren CB1 und CB2 aus. CB1 kommt ausschließlich im Nervensystem vor, die Blockade führt zu Erbrechen, die Anregung zur Appetitsteigerung; eine Gewichtszunahme konnte aber noch nicht bewiesen werden [4].

Schmerzen

Cannabinoide können eine sinnvolle Ergänzung zu aktuellen analgetischen Behandlungsoptionen sein. Die Studienlage zeigt ein mögliches Anwendungsgebiet bei therapierefraktären Schmerzen, offenbar besonders bei neuropathischen Schmerzen (siehe unten). Allerdings muss die Behandlung noch receptorspezifischer werden, um die aktuellen Nebenwirkungen der Cannabinoide zu vermeiden [5].

Aus Erkenntnissen über das Endocannabinoidsystem wird geschlossen, dass Cannabinoide in kleinen Dosen die analgetischen Effekte von Opiaten verstärken könnten und das Risiko eine Opiatresistenz vermindern würden [6]. Andere Autoren beschreiben einen analgetisch vergleichbaren Effekt wie bei schwachen Opiaten [7]. Erste Ergebnisse einer Er-

gänzung einer nicht ausreichenden analgetischen Medikation mit Cannabinoiden werden als erfolgversprechend beschrieben [8].

Neuropathien

Neuropathischer Schmerz ist Folge einer nervalen Strukturverletzung nach mechanischer, stoffwechselbedingter oder toxischer Schädigung. Diese Schmerzform ist häufig therapierefraktär. In mehreren Studien scheint es durch Cannabinoide zu einer ergänzenden Schmerzlinderung zu kommen. Allerdings werden auch stimmungabhängige Effekte beschrieben und weitere Studien zur Klärung der Schaden-Nutzen-Balance gefordert [9]. Periphere Cannabinoidrezeptoren als Wirkort neuer synthetischer Cannabinoide mit dem Ziel, zentrale Effekte zu vermeiden, werden als Hoffnungsträger für die Zukunft gesehen [10].

Anwendung gegen Spastik und Schmerzen bei MS

Die Studienergebnisse sind recht unterschiedlich. Sowohl für die als neuropathisch einzustufenden Schmerzen als auch bezüglich der Spastizität gibt es Belege für eine Wirkung von Cannabinoiden wie auch enttäuschende Ergebnisse [11, 12, 14]. Es werden auch mögliche neuroprotektive Effekte beschrieben [13].

Nebenwirkungen

In vielen Studien werden dosislimitierende Nebenwirkungen beschrieben und die Hoffnung auf rein peripher wirksame Substanzen der Zukunft gerichtet [5, 9]. Hierbei stehen besonders die störenden psychoaktiven Effekte, speziell Müdigkeit, aber auch affektive Veränderungen im Vordergrund der Kritik, jedoch gibt es auch hier divergierende Ergebnisse [15, 16].

Cannabis inhibiert Cytochrom 450, weshalb mit Interaktion mit vielen Medikamenten zu rechnen ist. Im Rahmen von Chemotherapien ist nur nach Testung zu einer Kombination zu raten.

Dr. Nicole Krumdiek, Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Bremen und Mitglied des Bremischen Instituts für Kriminalpolitik (BRIK), hat die mög-

Foto: Deligodin Ergeny / Shutterstock.com

lichen Risiken einer breiteren Anwendung im medizinischen Bereich ausführlich analysiert [18]: „Hinsichtlich der Tatsache, dass im Jahre 2004 allein in Europa zwischen 0,5 und 2,3% der Gesamtbevölkerung und damit im Schnitt 250 000 Menschen einen täglichen Konsum pflegten, stellt sich die Frage, wie ernsthafte Schäden bisher hätten verborgen bleiben können. Vielmehr hätten die unzähligen nationalen und internationalen Untersuchungen potenzielle gravierende körperliche Beeinträchtigungen entdecken müssen, sofern solche existieren.“

Verschreibung

Mit der oben beschriebenen Änderung des BtmG wurde das halb oder vollsynthetisch hergestellte Dronabinol durch Ärzte verschreibbar, obwohl in der Bundesrepublik Deutschland ein entsprechendes Arzneimittel noch nicht zum Verkehr zugelassen ist. Diese neue Regelung ermöglichte jedoch das Verschreiben von ausländischen Präparaten, so beispielsweise das mit diesem Wirkstoff in den USA zugelassene Arzneimittel Marinol.

Das Verschreiben pflanzlicher Cannabisprodukte blieb weiterhin verboten. Um dem Eigenanbau von Cannabis besser entgegenwirken zu können, wurden die Samen der Hanfpflanze (wenn sie zum unerlaubten Anbau bestimmt sind, wobei jeder Anbau erlaubnispflichtig ist) in die Liste der verbotenen Substanzen (Anlage I) aufgenommen. Teure künstlich hergestellte Arzneimittel wie Marinol wurden somit erlaubt, preiswerte Naturprodukte (mit gleichartigen Inhaltsstoffen) blieben jedoch verboten bzw. das Verbot wurde noch verschärft.

Verschiedentlich haben Personen versucht, Cannabis für den Eigenbedarf im Rahmen von Symptomlinderung anzubauen. Der Erwerb und Anbau von Cannabis/Marihuana sind jedoch nur mit Ausnahmegenehmigung des Bundesinstituts zulässig. Diese Genehmigung kann nur zu wissenschaftlichen oder anderen öffentlichen Zwecken erteilt werden; diese Voraussetzungen waren bei mehreren Klägern nicht gegeben.

Als zumutbare Therapiealternative wird gerichtlich der Hauptwirkstoff von Cannabis in dem verschreibungspflichtigen Rezepturmedikament Dronabinol gesehen. Soweit die Kosten dafür von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen werden, sei es zuzumuten, dass die Kläger einen möglichen Anspruch auf Kostenübernahme vor den Sozialgerichten durchsetzen. Mehrere Klagen sind nach Angaben verschiedener Internetseiten beim Bundessozialgericht anhängig. Inzwischen ist auch die Verschreibung von Cannabinoiden (Marinol, Dronabinol-Rezeptursubstanz) oder Hanfblüten (siehe Kasten Seite 52) möglich, nach Anträgen auch zu Lasten der Krankenkassen.

Jeder Arzt kann in Deutschland Dronabinol auf einem Betäubungsmittelrezept verschreiben. Die Verordnungshöchstmenge beträgt 500 mg Dronabinol in 30 Tagen.

Auf dem Betäubungsmittelrezept kann beispielsweise stehen:

- „Ölige Dronabinoltropfen 2,5%, 10 ml (entsprechend 250 mg Dronabinol); Dosierung einschleichend beginnend mit 2 x 3 Tropfen (2 x 2,5 mg)“

- „100 Kapseln à 5 mg Dronabinol (entsprechend 500 mg Dronabinol), (2 x 1 Kapsel tgl.)“

Ausnahmen von der Illegalität

Cannabis bleibt illegal. Es darf aber in Ausnahmefällen zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden, lautet ein Urteil des Bundesverwaltungsgerichts aus dem Jahr 2005. Seitdem erreicht die Bundesopiumstelle eine Vielzahl von Einzelanträgen. Mehrere Anträge hatten inzwischen Erfolg. Die Patienten dürfen einen Hanfextrakt legal aus der Apotheke kaufen, wie die „Süddeutsche Zeitung“ am 21. August 2007 berichtete.

„Medizinal-Cannabis Blüten“ steht auf dem Döschen, der Inhalt ist aus den Niederlanden importiert. Vor genau einem Jahr haben erstmals in Deutschland Apotheken Marihuana als Medikament ausgegeben. Die Bundesopiumstelle hatte sieben Patienten, denen andere Medikamente nicht halfen, eine Ausnahmegenehmigung erteilt. Nach aufwendigen Genehmigungsverfahren durften sie das schmerzlindernde Kraut legal bei ihrem Apotheker beziehen. Inzwischen sind es 21 Patienten, die mit ihrem Antrag in Bonn bei der Bundesopiumstelle erfolgreich waren. Drei von ihnen kommen aus Unterfranken.

Die Patienten müssen durch eine Reihe von Therapieversuchen gelaufen sein, die keine Wirkung gezeigt haben. Wenn es keine andere Therapiemöglichkeit mehr gibt, kann ein Cannabisextrakt als letzte Möglichkeit zur Linderung oder gar Heilung der Krankheit getestet werden. Die Notwendigkeit muss aber durch ein ärztliches Gutachten belegt werden.

Die Dosierungsempfehlungen gehen von einer Anfangsdosis von 2–2,5 mg/Tag aus mit einer langsamen Steigerung durch Dosisverdoppelung alle ein bis drei Tage auf bis zu 5–20mg/Tag. Während Einzeldosen von bis zu 10 mg häufig gut toleriert werden und nur leichte sedierende und analgetische Effekte aufweisen, sind höhere Dosen von Somnolenz, Ataxie und Visusstörungen gefolgt, sodass hierdurch eine Dosisbegrenzung auftritt.

Dronabinol wird nicht als Fertigarzneimittel, sondern als Rezeptursubstanz an Apotheken geliefert (in kleinen Mengen zu 250 mg, 500 mg oder 1000 mg); daraus kann der Apotheker dann entsprechende Rezepturen herstellen.

Marinol: Grundsätzlich kann jede Apotheke eine Erlaubnis zur Einfuhr von Marinol beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte beantragen. Apotheken können sich auch an einen der Importeure wenden, die eine Importerlaubnis haben. Die Kosten für Dronabinol von THC Pharm bzw. Delta 9 Pharma betragen weniger als ein Drittel des Preises für Marinol. 500 mg Dronabinol kosten den Apotheker 210 Euro und den Patienten etwa 465 Euro.

Kostenübernahme

Die gesetzlichen Krankenkassen sind nicht zur Kostenübernahme verpflichtet.

Viele Krankenkassen übernehmen jedoch die Kosten. Die Patienten sollten vor der Verschreibung Kontakt mit Ihrer Krankenkasse aufnehmen und fragen, ob sie bereit ist, die Kosten für Dronabinol zu übernehmen.

In Fällen, in denen eine schwere Erkrankung vorliegt, andere Therapien versagen und aufgrund der bestehenden wissenschaftlichen Datenlage „die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) zu erzielen ist“, sind die Krankenkassen nach einem

Fazit für die Praxis

■ Wie in auch in den USA [17] ist in Deutschland ein verstärktes Interesse an der Erforschung der Substanz Cannabis für den medizinischen Bereich zu erkennen.

■ Allerdings gibt es noch viele offene Fragen, deren Beantwortung vielleicht eher zu dem spezifischeren Einsatz einzelner jetzt noch gar nicht ausreichend bekannter Cannabinoide oder synthetischer Derivate mit einem besseren Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis führen wird.

Grundsatzurteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 zur Übernahme der Kosten verpflichtet.

Literatur

- 1 Amtmann D, Weydt P, Johnson KL, Jensen MP. Survey of cannabis use in patients with ALS. *Am J Hosp Palliat Care* 2004; 21: 95–104
- 2 Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 21–38
- 3 Nauck F, Klaschik E. Cannabinoide in der Palliativtherapie des Anorexie-Kachexie-Syndroms. *Der Schmerz* 2004; 18: 197–202
- 4 Williams CJ, Bolton A, de Pemberton R, Whitehouse JM. Antiemetics for patients treated with antitumor chemotherapy. *Cancer Clinical Trials* 1980; 3: 363–367
- 5 Farquhar-Smith WP. Do cannabinoids have a role in cancer pain management? *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 7–13
- 6 Karst M, Bernatek M. Pain relief with cannabinoids – the importance of endocannabinoids and cannabinoids for pain therapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43: 522–528
- 7 Shaladi AM, Crestani F, Tartari S, Piva B. Cannabinoids in the control of pain. *Recent Prog Med* 2008; 99: 616–624
- 8 Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 245–259
- 9 Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 2009; 10: 1353–1368
- 10 Desroches J, Beaulieu P. The cannabinoid system and pain: a new therapeutic avenue? *Rev Med Suisse* 2008; 4: 1505–1506, 1508–1510, 1512–1513
- 11 Martínez-Rodríguez JE, Munteis E, Carreño M et al. Cannabis use in Spanish patients with multiple sclerosis: fulfilment of patients' expectations? *J Neurol Sci* 2008; 273: 103–107
- 12 Thaera GM, Wellik KE, Carter JL et al. Do cannabinoids reduce multiple sclerosis-related spasticity? *Neurologist* 2009; 15: 369–371
- 13 Baker D, Pryce G. The endocannabinoid system and multiple sclerosis. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2326–2336
- 14 Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 713–737
- 15 Bonfá L, Vinagre RC, de Figueiredo NV. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. *Rev Bras Anestesiol* 2008; 58: 267–267
- 16 Aragoma M, Onesti E, Tomassini V et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 41–47
- 17 Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, et al. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag* 2009; 5: 153–168
- 18 Krumdiak N. Die national- und internationalrechtliche Grundlage der Cannabisprohibition in Deutschland. Eine Untersuchung unter Einbeziehung des aktuellen Forschungsstandes hinsichtlich der gesundheitlichen und sozialen Auswirkungen des Konsums von Cannabis. Reihe: Bremer Forschungen zur Kriminalpolitik, Bd. 7, 2006, ISBN 3-8258-9543-2

Dr med. Maja Falckenberg
Schmerzambulanz AltenEichen
Wördemannsweg 23, 22527 Hamburg
E-Mail:
schmerzambulanz.alteneichen@hamburg.de