

Eine Option bei der Behandlung chronischer Schmerzen?

Cannabinoide und Schmerzen in der Arztpraxis

Anca Paschoud^a, Barbara Broers^b

^a Unité des Internistes Généralistes Pédiatres (UIGP), Faculté de Médecine, Université de Genève;

^b Unité Dépendances, Service de Médecine de Premier Recours, HUG, Genève



Chronische Schmerzen sind ein häufiger Grund für den Arztbesuch. Trotz des zur Verfügung stehenden Stufenschemas zur Schmerztherapie sehen sich Ärztinnen und Ärzte oftmals einer begrenzten Wirksamkeit und beträchtlichen Nebenwirkungen gegenüber. In der Laienpresse finden sich in letzter Zeit zahlreiche Artikel und Erfahrungsberichte über den Nutzen von Cannabis als Schmerzmittel. Anhand zweier Situationen aus der ärztlichen Praxis versucht dieser Artikel, einen Überblick über den aktuellen Kenntnisstand der Anwendung von Cannabinoiden zur Behandlung von Schmerzpatienten in der Schweiz zu geben und Ärztinnen und Ärzten Lösungsansätze und konkrete Empfehlungen für die Praxis anzubieten.

Fallvignette 1

Ein 83-jähriger Patient, der seit 20 Jahren in der Arztpraxis betreut wird, sucht im Rahmen seiner Dauerbehandlung gegen Bluthochdruck, Dyslipidämie und Schmerzen die Praxis auf. Nach der Ruptur einer temporoparietalen arteriovenösen Malformation links leidet der Patient seit seinem 39. Lebensjahr an chronischen, behindernden Schmerzen und an Gesichtsspasmen. Die tägliche Therapie umfasst: Tizanidin 4 mg × 2, Paracetamol 3 g, Irbesartan 150/12,5 mg, Azetylsalizylsäure 100 mg, Pravastatin 40 mg, Alprazolam retard 0,25 mg. Vor Kurzem konsultierte der Patient seinen Neurologen aufgrund seiner Gesichtsschmerzen und -spasmen. Festzuhalten ist ein Therapieversagen mit Morphin (bis zu 60 mg/Tag) sowie eine Intoleranz und relative Kontraindikation für NSAR. Der Neurologe schlug einen Behandlungsversuch auf der Grundlage von Cannabis (Sativex[®]) vor. Der Patient befürchtet, «drogensüchtig» zu werden und bittet um Rat.

Cannabis oder Cannabinoide?

Cannabinoide sind eine Gruppe lipophiler Substanzen, die mit bestimmten Rezeptoren interagieren, insbesondere Agonisten der Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2. Diese Rezeptoren befinden sich im gesamten Körper, vor allem aber im zentralen Nervensystem (CB1) und in der Peripherie (CB2; etwa an Zellen des Immunsystems und im Magen-Darm-Trakt). Man unterscheidet drei Gruppen von Cannabinoiden [1, 2]:

- Endocannabinoide: Im Körper von Mensch und Tier
 - sind an biologischen Schlüsselprozessen wie Schlaf, Appetit, Schmerzen und Gedächtnis beteiligt;

- «Natürliche» Phytocannabinoide: In der Hanfpflanze;
- Synthetische Cannabinoide: Arzneimittel oder Partydrogen.

Die Hanfpflanze enthält mindestens 120 verschiedene Cannabinoide. Die bekanntesten davon sind Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). THC verändert die Wahrnehmung (und somit das Schmerzempfinden), hat aber auch muskelentspannende, antiemetische und appetitanregende Wirkung. CBD wirkt entkrampfend, schmerzlindernd und angstlösend, in hohen Dosen antipsychotisch und spielt möglicherweise in der Immunmodulation und in der Onkologie eine Rolle. CBD hat keinen psychotropen, wahrnehmungsverändernden Effekt und scheint zu keiner Abhängigkeit zu führen. Über die Wirkungen der anderen Cannabinoide und weiterer Inhaltsstoffe der Hanfpflanze (Terpene) ist bisher noch wenig bekannt.

Die potenzielle Wirkung auf die Schmerzen ist möglicherweise erklärbar durch eine

- entzündungshemmende Wirkung (CBD);
- krampflösende Wirkung (THC);
- Verbesserung der Schlafqualität (THC, CBD);
- Wirkung auf die Schmerzwahrnehmung (THC).

Dennoch ist die Evidenz der Wirksamkeit der auf Cannabinoiden beruhenden Therapien derzeit noch schwach [3, 4], da noch keine umfassenden, randomisierten Studien vorliegen.

Fallvignette 2

Ein 47-jähriger Patient (leitender Angestellter eines multinationalen Unternehmens), der seit zehn Jahren in der Praxis betreut wird, konsultiert den Arzt aufgrund von Migräne, an der er seit der Jugend leidet. Die persönliche Anamnese ergibt zudem eine multifaktorielle, chronische Rhinitis (Septumdeviation, chronische Anwendung abschwellender Rhinologika, allergische Komponente), eine Coxarthrose rechts und eine unbehandelte Dyslipidämie. Der Patient ist Raucher (acht Packungsjahre, derzeit zehn Zigaretten pro Tag), seine körperlichen Aktivität ist schwankend. Aufgrund der Migräne nimmt er keine Milchprodukte und keinen Alkohol zu sich, zudem reist er häufig in die USA. Seine Therapie umfasst: Eletriptan/Zolmitriptan oro (der Patient verzichtet auf eine migräneprophylaktische Behandlung), Fluticason abends, Melatonin 6 mg als Selbstmedikation gegen Jetlag. In letzter Zeit war ein Anstieg der Häufigkeit der Anfälle auf ein- bis zweimal pro Woche zu beobachten. Vor diesem Hintergrund rauchte der Patient jüngst im Rahmen einer Reise nach Denver (USA) am Abend Cannabis. Während seines dreiwöchigen Aufenthalts erlitt er nur einen einzigen Migräneanfall. Er bittet um die Verschreibung von «medizinischem Cannabis».

Cannabinoid verschreiben?

Derzeit sind in der Schweiz mehrere auf Cannabinoiden beruhende Medikamente erhältlich (Tab. 1). Nabiximols kann vom Neurologen ohne Ausnahmegenehmigung verschrieben werden, allerdings nur bei Multiple Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere Arzneimitteltherapie anspricht. Jede andere Anwendung eines THC-haltigen Medikaments bedarf einer Bewilli-

gung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG). In Tabelle 2 sind die für Ausnahmegenehmigungen nötigen Unterlagen und Angaben genannt. Ein Gesuch muss die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten enthalten. Diese Off-Label-Anwendungen werden oftmals nicht von den Krankenkassen erstattet. Angesichts der Preise stellt dies für viele Patienten ein grosses Hindernis dar.

Im Hinblick auf die zu verschreibende Cannabinoid-Dosis [2] wird empfohlen, nach dem Motto «*start low, go slow*» vorzugehen, entsprechend der erwünschten Wirkung und allfälligen Nebenwirkungen; es stehen keine eindeutigen Angaben über die bei bestimmten Symptomen zu verschreibende Dosis zur Verfügung. Im Allgemeinen beginnt man abends vor dem Schlafengehen mit einer Dosis, die 2,5 g THC entspricht. Dann werden Dosis und Einnahmefrequenz langsam gesteigert (zwei- bis dreimal pro Tag). Die Höchstdosis beträgt 30 mg THC pro Tag. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit und Schwindel, die nach einigen Tagen abklingen. Empfohlen werden Kombinationen aus THC und CBD, da sie am besten vertragen werden.

Eine Apotheke [5] bietet eine magistrale Zubereitung mit 2,5% CBD und ohne THC an. Eine Ausnahmegenehmigung oder ein Betäubungsmittelrezept sind nicht nötig, die Verschreibung muss jedoch Angaben zur Patientin/zum Patienten, die Liefer- und Rechnungsanschrift, die Indikation der Verschreibung (ausser im Falle von Epilepsie) und die Dosierung enthalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg CBD pro Tag; allerdings ist zu beachten, dass dies täglichen Kosten von 100 CHF entspricht.

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche Arzneimittel, die Cannabinoide enthalten (mit Anpassungen von [1]).

	Packung	Grundeinheit	THC/CBD pro Einheit	Einnahme	Preis/Tag für 10 mg THC
Dronabinol (2,5%ige Lösung) <i>Ursprung: Zitrusfrüchte</i>	5 g (125 mg THC) bis 40 mg (1000 mg THC)	1 Tropfen	0,7/0 mg 3–4 Tropfen = 2,5 mg THC	Mit einer fettreichen Mahlzeit, dreimal täglich	16 bis 17.60 CHF
Standardisierte Cannabistinktur <i>Ursprung: Hanfpflanze</i>	10 ml (100 mg THC) bis 50 ml (500 mg THC)	1 Tropfen	0,3/0,6 mg 9 Tropfen = 2,5 mg THC, 5 mg CBD	Mit wenig Wasser, zwei- bis dreimal täglich	11 bis 12 CHF
Standardisiertes Cannabisöl <i>Ursprung: Hanfpflanze</i>	10 ml (111 mg THC) bis 50 ml (554 mg THC)	1 Tropfen	0,4/0,86 mg 6 Tropfen = 2,5 mg THC, 5,2 mg CBD	Mit einer fettreichen Mahlzeit, zwei- bis dreimal täglich	14 bis 15 CHF
Nabiximols (Sativex®), Spray mit 42% Ethanol <i>Ursprung: Hanfpflanze</i>	3×10 ml (insgesamt 810 mg THC) (Bezug eines «Testfläschchens» nicht möglich)	1 Sprühstoss	2,7/2,5 mg	Siehe Compendium Suisse	8.50 CHF
Cannabidiol (CBD-Tinktur 2,5%) <i>Ursprung: Hanfpflanze</i>	20 bis 50 ml	1 Tropfen	0/0,7 mg 6 Tropfen = 4,2 mg CBD	Mit wenig Wasser, zwei- bis dreimal täglich	n.a. 10 mg CBD = 1.60 CHF

Tabelle 2: Unterlagen und Angaben, die für eine Ausnahmegewilligung zur Anwendung verbotener Betäubungsmittel nötig sind.

1. Angaben zur Patientin/zum Patienten (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Adresse)
2. Medizinische Informationen: Diagnose, Indikation für die Behandlung, Begründung für die gewünschte Behandlung (Krankengeschichte, vorhergehende Therapien, klinischer Verlauf usw.)
3. Medikation: Arzneimittel (gewünschte Intervention), Dosierung, Behandlungsdauer
4. Bezugsquelle (Apotheke), mögliche Übernahme der Behandlungskosten durch eine Krankenversicherung
5. Angaben zum gesuchstellenden Arzt (Name und Adresse)
6. Bestätigung der gesuchstellenden Ärztin mit Unterschrift, alle Angaben korrekt erfasst zu haben und gemäss Auflage des BAG einen Zwischenbericht über den Behandlungsverlauf zu erstellen
7. Schriftliche Einverständniserklärung der Patientin/des Patienten für die beantragte Behandlung

Hinweis: Nur die gesuchstellende Ärztin bzw. der gesuchstellende Arzt sind zur Verschreibung des beantragten Arzneimittels berechtigt. Die Bewilligung gilt nur für dieses Arzneimittel, jegliche Änderung der galenischen Form bedarf einer Bewilligung. Eine Verlängerung muss spätestens zwei Wochen vor Ablauf der Bewilligung beantragt werden. Dabei muss ein kurzer Zwischenbericht über den Verlauf der Behandlung beigelegt werden. Der Abbruch der Behandlung ist mit einer kurzen Begründung des Abbruchs (Todesfall, unbefriedigende Wirkung usw.) zu melden. Sativex® ist in jeder Apotheke erhältlich, andere Arzneimittel können nur über bestimmte Apotheken bezogen werden (Herisau, Langnau).
Quelle: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/service/gesuche-bewilligungen/ausnahmegewilligungen-verbotene-betaeubungsmittel/ausnahmegewilligungen-beschaenkte-medizinische-anwendung.html>

Vor jeder Verschreibung müssen allfällige Interaktionen in Betracht gezogen werden [6]. Die Cytochrome P450 2C9 (THC) und 3A4 (THC, CBD) sind an der Metabolisierung der Cannabinoide beteiligt, es bestehen deshalb pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die diese Enzyme hemmen oder induzieren (z. B. mit bestimmten Antiepileptika, HIV-Proteaseinhibitoren, Acenocoumarol).

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Barbara Broers
Hôpitaux Universitaires
de Geneve
4, rue Gabrielle-Perret-
Gentil
CH-1211 Geneva
barbara.broers[at]unige.ch

Unsere Empfehlung für die Patienten

Zu Fallvignette 1

Angesichts der ausdrücklichen Empfehlung des Facharztes (Neurologen) und der Art des Schmerzes (spasti-



sche Komponente, chronisch, Versagen anderer Therapien) schlagen wir vor, den Patienten zur Anwendung von Nabiximols zu motivieren, dabei aber seine Befürchtungen und Vorbehalte anzusprechen. Allfällige Interaktionen mit der übrigen Behandlung sind zu prüfen. Der Patient muss die Anwendungshinweise gut verstanden haben. Hinsichtlich der praktischen Einführung der Behandlung sollte der Neurologe beigezogen werden.

Zu Fallvignette 2

In dieser Situation schlagen wir vor, den Patienten dazu zu motivieren, eine migräneprophylaktische Behandlung zu beginnen, sich regelmässig körperlich zu betätigen und allgemein eine gesunde Lebensweise anzunehmen. Falls die verschiedenen Behandlungsoptionen versagen und der Patient funktionell stark beeinträchtigt bleibt, kann die Beantragung einer Ausnahmegewilligung für die Anwendung eines auf Cannabinoiden beruhenden Medikaments beim BAG in Betracht gezogen werden.

Ein paar Worte zum «legalen Cannabis»

Seit Kurzem ist viel von «legalem Cannabis» die Rede. Dabei handelt es sich um die Blüten von Cannabisarten mit einem THC-Gehalt von weniger als 1% und verhältnismässig hohem CBD-Gehalt (5 bis 20%), die in Tabakwarengeschäften verkauft werden [4]. Auch über das Internet kann man die Blüten und andere Produkte (Creme, Öl) legal beziehen. Allem Anschein nach ist die Anwendung zur Automedikation häufig (besonders gegen Schlafstörungen, Angst und auch Schmerzen). Auch wenn die mit dieser Anwendung verbundenen Risiken gering sind, sollte man die Patienten darauf hinweisen, dass diese Produkte wenig kontrolliert werden und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten können.

Schlussfolgerung

Hanf ist eine der ältesten Nutzpflanzen und wird seit Jahrhunderten mit einer relativ grossen therapeutischen Breite gegen vielfältige medizinische Störungen eingesetzt, unter anderem gegen chronische Schmerzen. Neue Erkenntnisse über die Cannabinoide ermöglichen uns, die Wirkmechanismen besser zu verstehen, gleichwohl mangelt es an soliden Daten, um ihre Anwendung zu empfehlen. Beim Versagen anderer Therapieoptionen kann die Anwendung von Arzneimitteln, die auf Cannabinoiden beruhen, eine interessante Möglichkeit sein, insbesondere bei Patienten mit chronischen Schmerzen. Die Kosten und der hohe adminis-

trative Aufwand stellen derzeit eine Hürde für die Anwendung dar, sowohl für den Patienten als auch für die Ärztinnen und Ärzte. Multidisziplinäre Schmerzzentren können in komplexen Fällen bei der Evaluierung und Behandlungsentscheidung unterstützen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Hanfpflanze enthält mehrere Cannabinoide, darunter insbesondere Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), deren analgetische Wirkung sich ergänzen können.
- Cannabinoide können bei der Behandlung chronischer Schmerzen in der Arztpraxis eine Option sein, wenn konventionelle Therapien versagen.
- Auf Cannabinoiden beruhende Medikamente können in der Schweiz von jeder Ärztin/jedem Arzt verschrieben werden, indem beim BAG eine Ausnahmegewilligung für THC-haltige Medikamente beantragt wird; sie sind jedoch teuer und werden häufig nicht erstattet.
- Cannabinoide (vor allem jene mit hoher THC-Konzentration) können Nebenwirkungen haben und zu Interaktionen mit anderen Medikamenten führen, auch wenn sie häufig besser vertragen werden als Opioide und NSAR.
- Produkte, die Cannabidiol (CBD) enthalten, sind erlaubt, wenn der THC-Gehalt unter 1% liegt. Mehrere Produkte werden frei verkauft und immer häufiger zur Automedikation verwendet.

Literatur

- 1 Vaney C. Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques: possibilités et limites. *Rev Méd Suisse*. 2015;11:312–4.
- 2 Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Crit Rev Plant Sci*. 2017;35(5–6):1–27. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07352689.2016.1265360>
- 3 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- 4 Groupement Romand d'Etudes sur les Addictions: conférence de presse 2017: http://www.grea.ch/sites/default/files/cannabis_et_therapie_-_factsheet_new_-_ok.pdf
- 5 Site der Bahnhof-Apotheke, Langnau. (aufgerufen am 29.1.2018) https://panakeia.ch/fileadmin/user_upload/Downloads/Cannabis/Cannabidiol_CBD_-_Loesung_2_5___Preise__Dosierungen_01.pdf
- 6 Ing Lorenzini K, Broers B, Lalive PH, Dayer P, Desmeules J, Piguët V. Clinical pharmacology of medical cannabinoids in chronic pain. *Rev Med Suisse*. 2015;11(480):1390,1392–4.

Bildnachweis

© Olegmalyshev | Dreamstime.com