

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



Cannabinoide in der Medizin

**Überblick über die Studienlage zum
therapeutischen Einsatz von
Cannabinoiden**

März 2015

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Einleitung

Der Ausschuss Sucht und Drogen der Bundesärztekammer hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) am 22.01.2015 gebeten, Indikationen zu identifizieren, „für die wissenschaftliche Erkenntnisse eines möglichen Nutzens einer Therapie mit cannabinoidehaltigen Medikamenten bestehen“. Cannabinoide sind eine heterogene Stoffgruppe, zu denen Hanfcannabinoide („Medizinalhanf“), Cannabinoidmimetika aus anderen Pflanzen und synthetische Cannabinoide gehören.

Als Antwort auf eine ähnliche Anfrage des Ausschusses Sucht und Drogen hat die AkdÄ im März 2008 einen Überblick über die Studienlage zur therapeutischen Wirksamkeit von Cannabinoiden gegeben. Wesentliche Grundlage war das Buch „Cannabinoide in der Medizin“ (1). Im Fazit des Überblicks heißt es: Cannabinoide sollen nicht als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden, da ihre Wirksamkeit nur begrenzt nachgewiesen ist und Nebenwirkungen häufig sind. Für Patienten, die unter einer konventionellen Therapie keine ausreichende Linderung von Symptomen wie Spastik, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitmangel haben, kann der Einsatz von Cannabinoiden sinnvoll sein. Für die aktuelle Anfrage des Ausschusses sollte dieser Überblick aktualisiert werden.

Vorgehen

Im Juli 2012 ist im Deutschen Ärzteblatt eine Übersichtsarbeit zum therapeutischen Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden erschienen, die auf einer selektiven Literaturrecherche bis Dezember 2011 beruht (2). Zeitlich an diese Übersichtsarbeit anschließend wurde in der Datenbank PubMed eine Literaturrecherche durchgeführt, um aktuelle Studien zu sichten. Die Ergebnisse des vorliegenden Überblicks beruhen im Wesentlichen auf dem Buch „Cannabinoide in der Medizin“ (1), der Übersichtsarbeit aus dem Deutschen Ärzteblatt (2) und den Ergebnissen der Literaturrecherche.

Ergebnisse

Verschiedene Zubereitungsformen von Cannabis haben vielfältige Wirkungen und werden bei einer Vielzahl von Symptomen und Erkrankungen eingesetzt. Allerdings sind die klinischen Studien zu Cannabinoiden oft nur begrenzt aussagefähig, weil sie häufig nur über einen kurzen Zeitraum mit wenigen Patienten durchgeführt wurden und ihre Endpunkte keine Aussagen über anhaltende Effekte erlauben. Wegen der psychotropen Wirkungen der Cannabinoide ist eine Verblindung häufig nicht möglich. Trotzdem ist eine positive Wirkung in einigen Indikationen belegt. Im Folgenden wird die Datenlage zu einigen wichtigen Anwendungsgebieten kurz dargestellt.

Spastik

Die Behandlung der mittelschweren bis schweren, therapieresistenten Spastik bei multipler Sklerose ist die einzige Indikation, in der in Deutschland ein cannabinoidhaltiges Arzneimittel zugelassen ist. Es handelt sich um einen Cannabisextrakt, der Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) im Verhältnis 1:1 enthält (3). Im Juni 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss für den Extrakt einen geringen Zusatznutzen festgestellt, im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie mit z. B. Baclofen oder Tizanidin (4). Grundlage der Zulassung war eine Studie, in die primär 572 Patienten eingeschlossen wurden. 272 Patienten (47,6 %) sprachen während einer vierwöchigen einfachblinden Behandlung auf die Therapie an (= Reduktion der Spastik um > 20 %) und nahmen anschließend an einer zwölfwöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten zweiten Studienphase teil. Im Vergleich zu Placebo verbesserte der Cannabisextrakt Spastik, Spasmenhäufigkeit und Schlafqualität (2). Die aktuellen Daten auch anderer klinischer Studien sprechen dafür, dass in dieser Indikation die positiven Effekte auf subjektive und objektive Endpunkte bei einigen Patienten gegenüber den Nebenwirkungen überwiegen (5;6). Cannabinoide scheinen auch gegen Schmerzen bei multipler Sklerose wirksam zu sein (7;8).

Übelkeit und Erbrechen durch Zytostatika

Cannabinoide zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie sind gut untersucht (1;2). Die Wirksamkeit in dieser Indikation gilt als belegt (1;2;9). Da Arzneimittel mit besserer Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen zur Verfügung stehen, sind Cannabinoide jedoch keine Mittel der ersten Wahl (1;9).

Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust

Für die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei HIV/AIDS-assoziiierter Anorexie gibt es keine ausreichende Evidenz (1;10). Die Daten einer Studie mit 139 Patienten, die vor der Einführung einer wirksamen antiviralen Therapie durchgeführt wurde und im Jahr 1995 publiziert wurde, zeigten, dass es unter Dronabinol zweimal wahrscheinlicher ist, zwei Kilogramm Körpergewicht zuzunehmen als unter Placebo. Das Ergebnis war statistisch allerdings nicht signifikant (10;11).

Cannabinoide werden auch bei Patienten mit Gewichtsverlust anderer Ursache eingesetzt, z. B. bei Tumorerkrankungen und M. Alzheimer. Eine Wirksamkeit in diesen Indikationen ist allerdings nicht sicher belegt (1;12;13).

Chronische Schmerzen

Bei akuten Schmerzen scheinen Cannabinoide schlecht oder gar nicht wirksam zu sein (1;2;14). Bei chronischen Schmerzen dagegen zeigt sich eine positive Wirkung bei der Mehrzahl der klinischen Studien (1;2;14–18). Deswegen ist bei chronischen und insbesondere neuropathischen Schmerzen ein Therapieversuch mit Cannabinoiden gerechtfertigt, wenn andere Therapiestrategien ohne Erfolg blieben (1;14). Da Cannabinoide gleichzeitig den Appetit stimulieren, die Stimmung aufhellen, die Übelkeit hemmen und den Schlaf fördern können, kann ihr Einsatz in der Palliativmedizin erwogen werden (1).

Weitere Indikationen

Schizophrenie

Obwohl die Anwendung von Cannabinoiden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Psychose einhergeht, werden auch antipsychotische Effekte von Cannabinoiden diskutiert, insbesondere bei Schizophrenie (19–21). Laut einem aktuellen Cochrane-Review ist eine antipsychotische Wirkung von Cannabinoiden bei Schizophrenie jedoch nicht belegt (22).

Morbus Parkinson

Klinische Studien zur Behandlung von Patienten mit M. Parkinson mit Cannabinoiden haben insgesamt enttäuschende Ergebnisse erbracht (23), allerdings sind auch positive Wirkungen beschrieben worden (2).

Tourette-Syndrom

Zur Behandlung des Tourette-Syndroms mit Cannabinoiden liegen nur zwei kontrollierte klinische Studien vor. Aufgrund der schlechten Datenlage kommt ein Cochrane-Review zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Tourette-Syndrom nicht belegt ist. Trotzdem empfehlen Experten den Einsatz von Cannabinoiden zur Behandlung von Tics bei Tourette-Syndrom, wenn eine Erstlinientherapie keinen Erfolg gezeigt hat (2;24).

Für zahlreiche weitere Indikationen werden positive Wirkungen von Cannabinoiden beschrieben, bei allerdings unzureichender Datenlage, so dass keine abschließende Bewertung möglich ist (2). Dazu gehören Epilepsie (25), Kopfschmerzen (1;26) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (27).

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Cannabinoiden gehören Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Weitere Nebenwirkungen sind Stimmungsänderungen (Euphorie, „High“-Gefühl, Dysphorie), Schwindel, Mundtrockenheit, reduzierter Tränenfluss, Muskelrelaxation, Steigerung des Appetits, Tachykardie, orthostatische Hypotension und kardiale Ischämie, in Einzelfällen bis zum Myokardinfarkt. Lebensbedrohliche Komplikationen wurden nach medizinischem Einsatz von Cannabinoiden noch nicht berichtet (1;2). Der Gebrauch von Cannabis erhöht das Risiko, an einer Psychose zu erkranken. Bei wiederholtem Gebrauch bildet sich eine Toleranz gegenüber vielen Wirkungen der Cannabinoide aus. Ein Entzugssyndrom kann auftreten (1;2).

Als Kontraindikationen gelten Schwangerschaft sowie kardiale Ischämien oder Psychosen in der Vorgeschichte (1). Wechselwirkungen müssen beachtet werden.

Fazit

Für einzelne Patienten kann der therapeutische Einsatz von Cannabinoiden sinnvoll sein – diese Einschätzung der AkdÄ beruht auf einer Datenlage, die sich im Vergleich zu 2008 nicht grundsätzlich verändert hat. Deswegen ist auch das Fazit der AkdÄ weiterhin gültig: Für Patienten, die unter einer Therapie mit zugelassenen Arzneimitteln keine ausreichende Linderung von Symptomen wie Spastik, Schmerzen, Übelkeit oder Erbrechen haben, kann die Gabe von Cannabinoiden als individueller Therapieversuch erwogen werden, insbesondere in der Palliativmedizin. Eine Kombination von THC und CBD ist als Fertigarzneimittel zur Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose zugelassen. Die Anwendung von Cannabinoiden scheint durch das enge therapeutische Fenster begrenzt zu sein, weil Patienten vor allem bei längerfristiger Therapie wegen der Nebenwirkungen oft die Behandlung abbrechen.

Nach der derzeitigen Studienlage gibt es keinen Vorteil beim Einsatz von Hanfcannabinoiden („Medizinalhanf“) oder anderen aus der Cannabispflanze gewonnenen Substanzen gegenüber einer Therapie mit THC als Rezepturarzneimittel oder der Kombination von THC und CBD als Fertigarzneimittel.

Aus Sicht der AkdÄ ist eine Ablehnung der Kostenübernahme durch die Kostenträger nicht durch den Verweis auf eine unzureichende wissenschaftliche Datenlage gerechtfertigt, wenn in einem individuellen Heilversuch für den Patienten bestätigt worden ist, dass die Medikation mit einem cannabinoidhaltigen Arzneimittel effektiv und verträglich ist.

Literatur

1. Radbruch L, Nauck F. (Hrsg.): Cannabinoide in der Medizin. 1. Aufl.; Bremen, London, Boston: Uni-Med Verlag AG, 2005.
2. Grotenhermen F, Müller-Vahl K: The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 495-501.
3. Almirall Hermal GmbH: Fachinformation "Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle". Stand: Dezember 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Extrakt aus Cannabis Sativa: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/13/>. Zuletzt geprüft: 18. März 2015.
5. Husseini L, Leussink VI, Warnke C, Hartung HP, Kieseier BC: [Cannabinoids for symptomatic therapy of multiple sclerosis]. Nervenarzt 2012; 83: 695-704.
6. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG: Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1125-1132.
7. Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL: A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. Drugs 2013; 73: 1711-1722.
8. Tanasescu R, Constantinescu CS: Pharmacokinetic evaluation of nabiximols for the treatment of multiple sclerosis pain. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013; 9: 1219-1228.
9. Todaro B: Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: 487-492.
10. Lutge EE, Gray A, Siegfried N: The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 4: CD005175.
11. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B et al.: Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 89-97.
12. Robson PJ: Therapeutic potential of cannabinoid medicines. Drug Test Anal 2014; 6: 24-30.
13. Nabilone for Non-chemotherapy Associated Nausea and Weight Loss due to Medical Conditions: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014.
14. de Vries M., van Rijckevorsel DC, Wilder-Smith OH, van GH: Dronabinol and chronic pain: importance of mechanistic considerations. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 1525-1534.
15. Aggarwal SK: Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. Clin J Pain 2013; 29: 162-171.
16. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S et al.: Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. J Pain 2012; 13: 438-449.
17. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E et al.: An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2012; 153: 2073-2082.
18. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H: Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. J Pain 2013; 14: 136-148.
19. Kucerova J, Tabiova K, Drago F, Micale V: Therapeutic potential of cannabinoids in schizophrenia. Recent Pat CNS Drug Discov 2014; 9: 13-25.

20. Roser P, Haussleiter IS: Antipsychotic-like effects of cannabidiol and rimonabant: systematic review of animal and human studies. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5141-5155.
21. Schubart CD, Sommer IE, Fusar-Poli P, de WL, Kahn RS, Boks MP: Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 51-64.
22. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E et al.: Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 10: CD004837.
23. Velayudhan L, Van DE, Marudkar M, Hands O, Suribhatla S, Prettyman R et al.: Therapeutic potential of cannabinoids in neurodegenerative disorders: a selective review. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 2218-2230.
24. Muller-Vahl KR: Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol* 2013; 27: 119-124.
25. Gloss D, Vickrey B: Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 3: CD009270.
26. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I et al.: Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain* 2012; 13: 677-684.
27. Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM: Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2014; 32: 468-474.