

# Pflanze für palliative Patienten

Autor:

Eva Katharina Masel



OpenRangeStock / Getty Images / iStock

Weltweit haben Gesetzesänderungen sowie die Ausweitung der sozialen Akzeptanz Cannabis zu einem wichtigen Thema der Forschung gemacht. Da im Internet und in sozialen Medien pseudowissenschaftliche Ansichten verbreitet werden, ist ein besseres Verständnis erforderlich. Aus diesem Grund werden hier wissenschaftliche und erfahrungsbasierte Daten der Palliative Care als Hilfestellung für eine ausgewogene Analyse zusammengefasst.

Die Verwendung von Cannabisprodukten hat eine reiche Kulturgeschichte. Die ersten Schriften zur medizinischen Nutzung von Cannabis gehen auf ein rund 4.700 Jahre altes chinesisches Lehrbuch über Heilkunst und Botanik zurück. Trotz der frühen Identifizierung des ersten Cannabinoidrezeptors CB1 im Gehirn im Jahr 1988, bleibt das Verständnis der systemweiten Wirkungen von ubiquitär im Körper verteilten Cannabinoidverbindungen bis

dato immer noch unvollständig. Die zwei wichtigsten Cannabinoidrezeptoren sind Rezeptor 1 (CB1) und Rezeptor 2 (CB2).

CB1 wird hauptsächlich im Zentralnervensystem gefunden und es wird angenommen, dass es die Erregbarkeit des Zentralnervensystems durch präsynaptische Hemmung exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter reguliert. CB2 wird sowohl in der Mikroglia als auch vorwiegend in der Peripherie (Mandeln, Milz, Immunsystem) exprimiert, wo es eine immunmodulatorische Wirkung ausübt.

Die zwei am besten untersuchten Cannabinoide, die mit diesen Rezeptoren interagieren sind Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC, internationaler Freiname: Dronabinol) und Cannabidiol (CBD). THC kann durch schmerzhemmende Effekte der Cannabinoidrezeptoren in der Schmerzbahn zu einer Linderung von chronischen Schmerzen führen, im Vordergrund stehen aber seine zentral muskelrelaxierenden und antispastischen Effekte, ebenso die appetitsteigernde und antikachektische Wirkung. Im Gegensatz dazu weist das nicht-halluzinogene Cannabidiol antikonvulsive, antiphlogistische, antipsychotische, anxiolytische und neuroprotektive Effekte auf. Weiters kann die affektive Verarbeitung schmerzhafter Stimuli („antiresignative Komponente“) durch die enge Beziehung des Endocannabinoidsystems zum Angstzentrum positiv beeinflusst werden. Diese Effekte scheinen dosisabhängig in Bezug auf die synaptische Übertragung innerhalb des dorsalen Hinterhorns zu sein.

## Cannabinoide in der Palliative Care

Multidisziplinäre Behandlungsprogramme, die auf einem modernen, multimodalen Modell basieren, gelten als sehr effektiv für die Behandlung belastender Symptome. Dieses Modell greift auch die Palliative Care in Form einer Behandlung durch ein Team auf, das neben der Therapie somatischer Symptome auch auf psychosoziale sowie spirituelle Faktoren und Rehabilitation spezialisiert ist.

Die Evidenz für den Gebrauch von Cannabinoiden im Bereich der Palliative Care ist begrenzt. Eine rezente Metaanalyse konnte keine Empfehlung zur Behandlung von Anorexie oder Kachexie bei vorliegender Krebserkrankung aussprechen und wies darauf hin, dass weitere Studien dringend erforderlich seien. Cannabinoide waren bei onkologischen Patienten dem Placebo in der Schmerzreduktion (30 % oder mehr), der Kalorienaufnahme und der Verbesserung des Schlafes nicht signifikant überlegen, wobei nur zwei Studien in Bezug auf Schmerzreduktion in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Sieht man sich die Dosierungen der neun in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (n= 1.561) an, fällt auf, dass in den meisten Studien eine Tagesdosis von maximal fünf mg THC angewendet wurde, wobei die Zieldosis bei fünf bis 20 mg liegt.

Die Verschreibung von Cannabis (Blüten- und Fruchtstände von *Cannabis sativa*) ist laut österreichischer Suchtmittelgesetzgebung in Österreich verboten (SMG§2 Abs. 1 und Suchtgiftverordnung I.1.a). Es besteht jedoch eine Ausnahmeregelung für die Verschreibung von zugelassenen Arzneyspezialitäten aus Cannabisextrakten sowie für die magistrale Zubereitung von THC (der internationale Freiname für THC lautet Dronabinol) (siehe Infobox S. 19). THC steht auf Suchtmittelrezept als Rezeptur-Arzneimittel (Tropfen, Kapseln) zur Verfügung. Seit 2011 ist in Österreich der Sublingualspray Nabiximols als Mischung von Dronabinol und dem nicht berauschenden Cannabidiol unter dem

Handelsnamen Sativex für die Therapie refraktärer Spastik bei Multipler Sklerose zugelassen.

Weiters steht das synthetische THC-Analogon Nabilon unter dem Handelsnamen Canemes® bei therapierefraktärer, chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Wirkung im Nucleus tractus solitarius) zur Verfügung.

## Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Cannabinoiden sind mögliche psychoaktive Effekte wie Schwindel, Dysphorie, Angststörung, Halluzinationen, Paranoia und Psychose. Bei wiederholtem Gebrauch wird jedoch für die meisten Nebenwirkungen eine Toleranz entwickelt. Eine Langzeit-Exposition von Cannabis wurde auch mit einem Risiko für psychotische Störungen einschließlich des Auftretens einer latenten Schizophrenie in dosisabhängiger Weise in Verbindung gebracht, insbesondere bei Personen mit einer vorbestehenden Vulnerabilität. Es kann weiters zu einer Gangstörung, orthostatischer Dysregulation und Sturzgefahr kommen. An kardialen Nebenwirkungen sind Tachykardie sowie ein möglicher Blutdruckanstieg zu bedenken. Kontraindikationen sind eine unzureichend behandelte Hypertonie, eine manifeste koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris sowie ein St.p. Myokardinfarkt. In der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei einem Alter unter 18 Jahren sollen Cannabinoide nicht angewendet werden. Da der zugrunde liegende Mechanismus der Cannabis-assoziierten Psychose unbekannt ist, ist die Einführung einer sicheren Dosis für den Routinegebrauch schwierig. Aus diesem Grund sollten vor Beginn einer Cannabinoidtherapie Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis ausgeschlossen werden. Zum Screening als Hinweis auf eine vorliegende Angststörung oder Depression eignet sich im klinischen Alltag zum Beispiel der aus vier Fragen bestehende, im Internet frei verfügbare Fragebogen PHQ-4.

## Indikationen

Patienten im palliativen Setting leiden häufig an Clustersymptomen in Form von mehreren Symptomen wie Angst, Anorexie und Kachexie, Atemnot, Appetitlosigkeit, Depression, Übelkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen. Die Anwendung von Cannabinoiden ist dann geeignet, wenn Patienten auf andere Therapien nicht angesprochen haben oder diese nicht toleriert haben. Cannabinoide können auch als synergistische Therapie, zum Beispiel zur analgetischen Therapie in Kombination mit Opioiden, angewendet werden, zumal sie keine atemdepressive sowie keine organtoxische Wirkung aufweisen.

Cannabinoide gelten in der Schmerztherapie generell als third-line Option beziehungsweise als individueller Heilversuch. Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen existiert moderate Evidenz. Cannabinoide eignen sich nicht zur Therapie von akuten Schmerzen. In der Behandlung therapierefraktärer Symptome mit geringen therapeutischen Möglichkeiten wie dem Anorexie-Kachexie Syndrom können Cannabinoide potenziell wirksam sein.

## Anwendung von Dronabinol

Dronabinol kommt in Österreich im Bereich der Palliative Care aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften häufig zur Anwendung. Eine Kostenübernahme von

Cannabinoiden findet in der Regel dann als „ultima ratio“ statt, wenn mit Medikamenten aus der grünen Box nachweislich (Auflistung der bisherigen Therapien bzw. des Therapieversagens) kein Auslangen gefunden werden kann.

Eine unzureichende Wirkung kann der Erfahrung nach auf eine unzureichende Dosierung zurückzuführen sein. Andererseits sind Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen, zahlreichen Vorbehandlungen und teilweise bereits eingeschränkter Organfunktion besonders vulnerabel. Um unerwünschte Wirkungen möglichst zu vermeiden, empfiehlt sich je nach Indikation und Wirkung die individuelle einschleichende Dosistitration gegebenenfalls auch über einen längeren Zeitraum. Bei einer Dosierung von 2,5 mg oral sind keine oder nur minimale subjektiv wahrnehmbare psychotrope Wirkungen zu erwarten, mit leichten psychotropen Wirkungen ist im Bereich von 5 bis 10 mg und mit deutlichen psychotropen Wirkungen ist im Bereich von 10 mg und darüber zu rechnen. Um unerwünschte Wirkungen möglichst zu vermeiden, empfiehlt sich je nach Indikation und Wirkung die individuelle einschleichende Dosistitration („start low, go slow“) gegebenenfalls auch über einen längeren Zeitraum.

Ein Tropfen Dronabinol beinhaltet 0,83 mg THC, drei Tropfen beinhalten 2,5 mg THC. In der Praxis wird häufig mit 1,7 bis 2,5 mg THC-Äquivalenten abends begonnen (entsprechend zwei bis drei Tropfen) und alle zwei bis drei Tage um 0,8 bis 2,5 mg (entsprechend ein bis drei Tropfen) gesteigert, bei Verteilung auf zwei bis drei Einzeldosen. Die wirksame Tagesdosis ist abhängig von der Indikation. Es kann mit drei Mal täglich einem Tropfen begonnen werden, nach zwei bis drei Tagen kann auf drei Mal täglich zwei Tropfen, nach weiteren zwei bis drei Tagen auf drei Mal täglich drei Tropfen, etc. gesteigert werden. Die Zieldosis liegt bei fünf bis 20 mg. Alternativ können auch Dronabinol Kapseln rezeptiert werden.

Die orale Bioverfügbarkeit variiert durch einen first-pass-Mechanismus in der Leber und CYP-Enzyme zwischen 13 und 19 Prozent und die Substanz kann bis zu drei Stunden benötigen, um Höchstkonzentrationen zu erreichen. Aufgrund der Lipophilie soll die ölige, hydrophobe Dronabinol-Lösung vorzugsweise auf einem Stück Brot oder Zucker und keinesfalls mit Wasser oder Tee eingenommen werden (Alternative: Kapseln). Patienten sollten Dronabinol etwa eine Stunde vor einer Mahlzeit einnehmen, da die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Dronabinol auf nüchternen Magen am besten ist. Die Halbwertszeit liegt bei acht bis zwölf Stunden, eine drei Mal tägliche Einnahme hat sich im klinischen Alltag bewährt. Die Tropfen sollten bei Raumtemperatur unter Lichtschutz gelagert werden. Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens sind Dronabinol und seine Metaboliten über mehrere Wochen bei Urin- und Blutanalysen nachweisbar.

## Wichtige Hinweise für den Patienten

Obwohl das Rauchen von Marihuana eine bessere Bioverfügbarkeit aufweist als der orale Gebrauch, ist der Rauch selbst ein möglicher Risikofaktor für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie potenziell karzinogen. Das Rauchen sollte Patienten laut einer aktuellen Guideline nicht empfohlen werden, hingegen kann der Gebrauch eines Verneblers für getrocknetes Cannabis zur Anwendung kommen. Medizinische Cannabisblüten sind für diesen Zweck jedoch derzeit nur in Deutschland, nicht in Österreich zu erhalten. Die Kosten des Verneblers werden derzeit von den Krankenkassen nicht übernommen. Da es keine regulatorische Aufsicht oder Standardisierung von Cannabinoiden gibt, sind die Arten und

Konzentrationen von Cannabinoiden in medizinischem Marihuana unbekannt und variieren stark. Da die Reaktionsfähigkeit und Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt wird, ist vor allem während der Dosisfindung und bei jeder Dosiserhöhung vom Lenken eines Kraftfahrzeugs abzusehen. Bei Patienten, denen beeinträchtigende Arzneimittel verordnet wurden, gilt die Grenze von null Promille, somit ist auf den gleichzeitigen Konsum von Alkohol auf jeden Fall zu verzichten.

## Anwendung von Nabilon (Canemes(R))

Nabilon ist in Österreich für therapierefraktäre, Chemotherapie-induzierte Übelkeit zugelassen. In einer rezenten randomisierten doppelblinden Studie bei Patienten mit Lungenkrebs zeigte Nabilon 0,5 mg für zwei Wochen, gefolgt von einem mg für sechs Wochen einen positiven Einfluss auf die Kalorienzufuhr als auch auf die Lebensqualität. Bei dem Gebrauch von Nabilon ist zu bedenken, dass es etwa fünf- bis zehnfach stärker wirksam ist als THC (Dronabinol) und daher im Bereich der Palliative Care die magistrale Rezeptur von 0,25 mg Nabilone zur vorsichtigen Titration zu empfehlen ist.

## Ausblick

Ein erheblicher Teil an Forschung in Bezug auf Cannabinoide und Symptomkontrolle muss noch durchgeführt werden, um die Risiken und Vorteile dieser potenziell nützlichen Therapie weiter zu bewerten. Darüber hinaus bedarf es gut geplanter Studien mit entsprechendem Design, um optimale Dosierungsschemata zu etablieren. Die heterogenen Erkrankungsmuster sowie die teilweise stark eingeschränkte Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen im palliativen Setting stellen mit Sicherheit eine Herausforderung für die Zukunft dar. Die Cochrane Library definiert Studien von hoher Qualität als Studien mit mehr als 400 Patienten und mehr als acht Wochen Dauer. Da vordefinierte cut offs (z.B. eine Schmerzverbesserung > 30 %) im Bereich der Palliative Care teilweise nicht erzielbar sind, scheint es umso wichtiger, im Rahmen von Studien patient reported outcome measurements (PROMS) wie zum Beispiel die Patients Global Impression of Change Scale (PGIC) zu verwenden. Auf diese Weise können auch das subjektive Empfinden sowie die Behandlungszufriedenheit der Patienten in Studienergebnisse miteinfließen. Als Zweit- oder Drittlinientherapie oder individueller Heilversuch werden Cannabinoide trotz der derzeitigen negativen Studienlage im Bereich der Palliative Care weiterhin Bedeutung haben.

Ass. Prof. Dr. Eva Katharina Masel, MSc ist an der Klinischen Abteilung für Palliativmedizin an der MedUni Wien tätig.

## Literatur

1. Cathcart P, de Giorgio A, Stebbing J (2015) Cannabis and cancer: reality or pipe dream? Lancet Oncol 16:1291–1292. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00302-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00302-2)
2. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, et al (2018) The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol 43:52–79. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.204>

3. Mücke M, Weier M, Carter C, et al (2018) Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9:220–234. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12273>
4. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, et al (2016) Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* 42:1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
5. Schrot RJ, Hubbard JR (2016) Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med* 48:128–141. <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1145794>
6. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al (2015) Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 313:2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
7. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, et al (2018) The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 26:3029–3038. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4154-9>
8. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al (2007) Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 167:221–228. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.3.221>
9. Häuser W, Finn DP, Kalso E, et al (2018) European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain Lond Engl* 22:1547–1564. <https://doi.org/10.1002/ejp.1297>