

NEWSLETTER 2017/2

Liebe Patientinnen und Patienten, liebe Angehörige,

nachdem es im vorletzten Newsletter der AMM-Online (2016-4) um naturheilkundlich unterstützende Therapiemöglichkeiten zur Linderung typischer Nebenwirkungen und Begleitscheinungen insbesondere einer Hochdosistherapie ging, sollte sich im aktuellen Newsletter eigentlich alles um das Thema Nahrungsergänzungsmittel drehen.

Aus gegebenem Anlass möchten wir den heutigen Newsletter aber dem **Thema Cannabis** widmen.

Dr. med. Claudia Löffler, Med. Klinik II des Universitätsklinikums Würzburg und Ihre AMM-Online

Komplementäre Therapieoptionen in der Onkologie Teil 3

Bereits seit Mitte 2016 diskutiert die Bundesregierung einen Gesetzentwurf zur Veränderung der betäubungsmittelrechtlichen Bestimmungen Cannabis und cannabisbasierte Zubereitungen betreffend. Am 17.01.2017 wurde der Entwurf schließlich durch das Plenum angenommen und das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ beschlossen. Viele chronisch kranke Patienten, darunter auch Patienten mit onkologischen Erkrankungen, stellen sich daher die berechtigte Frage, was diese Änderung für die eigene weitere Therapie bedeuten könnte: Wer verschreibt? Bei welcher Indikation? Unter welchen Bedingungen? In welcher Form? Und die wichtigste Frage: Wer profitiert und welche Risiken müssen vielleicht in Kauf genommen werden? Diese Fragen wollen wir im Folgenden versuchen verständlich zu beantworten:

1. Kleine Einführung in die Botanik von *Cannabis sativa*

Cannabis gehört zur Gattung der Hanfgewächse (*Cannabaceae*). Medizinisch verwendet werden nur die weiblichen Blüten, da in ihnen die wirksamkeitsvermittelnden Cannabinoiden in ausreichender Menge enthalten sind. Die unterschiedlichen Pflanzenarten unterscheiden sich jeweils durch ihren Gehalt an enthaltenen Cannabinoiden und sekundäre Pflanzenstoffe (u.a. Terpene, Flavonoide). Alleine für *Cannabis sativa* wurden 85 Cannabinoide beschrieben, die teilweise gegenläufige Wirkungen haben (Agonisten oder auch Antagonisten an den Cannabinoid Rezeptoren CB1 und CB2). Prominente Vertreter sind z.B. Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) und Cannabidiol (CBD). Der Gehalt an jeweiligen Cannabinoiden in einer Pflanze bestimmt die Hauptwirkung. So verursacht CBD beispielsweise keine cannabis-typischen psychoaktiven Wirkungen und wirkt vor allem anti-entzündlich, aber auch anti-epileptisch und anxiolytisch (Angstvermindernd). Für andere Cannabinoide wurde hingegen im Tierversuch vor allem schmerzlindernde Wirkungen (Cannabichromen CBC) oder auch antidepressive, wie krebshemmende Effekte (Cannabigerol CBG) beschrieben.

2. Wie genau wirkt Cannabis eigentlich?

In den 80-er Jahren fanden Wissenschaftler heraus, dass der menschliche Körper über ein eigenes Cannabinoidsystem verfügt, das sowohl im zentralen Nervensystem, als auch in zahlreichen Organen wichtige Funktionen übernimmt. Es besteht die Vermutung, dass bestimmte bislang nicht ausreichend verstandene Erkrankungen, wie z.B. Fibromyalgie mit einer Fehlregulation im Endocannabinoidsystem zusammenhängen könnten. Körpereigene Cannabinoide (wie

Anandamid oder 2-Arachidonglycerol) haben primär die Aufgabe eine Überaktivität von Botenstoffen im Nervensystem (Neurotransmitter, z.B. GABA, Serotonin, Dopamin) über Aktivierung von bestimmten Cannabinoidrezeptoren (CB1/CB2) zu verhindern. Dies erklärt z.B. den Nutzen bei Erkrankungen des Nervensystems. Das Endocannabinoidsystem spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei Angst und Depressionen, bei der Neubildung von Nervenzellen, aber auch für unsere geistige Leistungsfähigkeit und Gedächtnisleistung, sowie für die Stressregulation. Auch im Herz-Kreislaufsystem sind wichtige Mechanismen beschrieben. Eine Aktivierung von CB1 Rezeptoren spielt eine maßgebliche Rolle bei der Entwicklung von Arteriosklerose, wohingegen aktivierte CB2 Rezeptoren schützend wirken. Ferner werden nahezu alle gastrointestinalen Funktionen auch durch Endocannabinoiden mitgesteuert. Eine Aktivierung von CB1-Rezeptoren in der Muskulatur trägt vermutlich zu Muskelabbau bei, wohingegen eine Aktivierung von CB2 Rezeptoren im Knochen zu einer Stimulierung von Osteoblasten und damit einer erhöhten Knochendichte führt. Auch die Produktion von Botenstoffen des Immunsystems wird durch Endocannabinoiden mitgesteuert (V.a. CB2), was die anti-entzündliche Wirkung von Cannabinoiden erklärt.

3. Welche Änderungen bringt das neue Gesetz konkret mit sich? Wie funktioniert die Verschreibung und wer trägt die Kosten?

Durch Einstufung von Cannabisblüten und Cannabisblütenextrakten in Apothekenqualität in die Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes sind diese erstmals ohne Beantragung einer Ausnahmegenehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verschreibungsfähig. Das bedeutet in der Praxis, dass Cannabisblüten und -extrakte ab sofort von jedem Arzt auf einem speziellen

Btm-Rezept verordnet werden dürfen (zugelassene Höchstmenge: 100g in 30 Tagen ohne Sortenbeschränkung). Gleiches gilt für fertige Zubereitungen, wie Sativex®, Nabilon oder Dronabinol. Vorab muss bei der Krankenversicherung eine Kostenübernahme beantragt werden (Entscheidung durch die KV innerhalb von 3- 5 Wochen nach Antragseingang, innerhalb von 3 Tagen nach Anfrage durch den spezialisierten ambulanten palliativmedizinischen Dienst SAPV). Bei dringendem vorzeitigem Einnahmewunsch kann auf Selbstzahlerbasis für GKV-Patienten ein Privatrezept ausgestellt werden. Die Krankenkassen dürfen den Antrag nicht unbegründet ablehnen. Voraussetzung für die Verschreibung ist, dass eine „allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung“ entweder nicht zur Verfügung steht oder nach Einschätzung des behandelnden Arztes im Hinblick auf Nebenwirkungen oder auch den Krankheitszustand nicht zumutbar ist (es ist also nicht Voraussetzung, dass alle gängigen Schmerzmittel zuvor ausprobiert werden müssen). Zusätzlich muss Aussicht auf eine spürbare Verbesserung der Symptomlast bestehen. Damit Cannabis rezeptiert werden darf, muss der Arzt an einer anonymisierten, wissenschaftlichen Datenerhebung des BfArM teilnehmen. Cannabisblüten und -extrakte dürfen nach Klärung mit dem entsprechenden Konsulat der zuständigen Botschaft auch in festgelegten Mengen ins Ausland mitgenommen werden. Seriöse Informationen zu Ausfuhrbedingungen, aber auch Musteranträge für die KV und Verordnungshilfen finden Behandler und Patienten z.B. unter www.cannabis-med.org.

4. Bei welchen Indikationen kann Cannabis eingesetzt werden?

Die für Patienten sicher spannendste Frage ist, ob sie selbst vielleicht von einer Cannabiseinnahme profitieren

könnten. Patienten mit Multiplem Myelom leiden häufig unter therapiessoziiierter Übelkeit und Erbrechen, unter Polyneuropathie, chronischer Müdigkeit oder bei ossärer Beteiligung unter anhaltenden Knochenschmerzen. Ein Teil dieser schwerwiegenden Einschnitte in die Lebensqualität kann durch schulmedizinische oder naturheilkundlich begleitende Verfahren bereits gut kontrolliert werden. Für Patienten, die hiervon nicht oder nur unzureichend profitieren, könnte Cannabis aber in der Tat eine gute Therapieoption darstellen. Bislang existieren nur wenige wirklich gut etablierte Indikationen für den Einsatz cannabisbasierter Zubereitungen. Hierzu zählen Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie, Appetitlosigkeit und Kachexie bei Krebs oder auch HIV, neuropathische und chronische Schmerzen, sowie Spastik bei Multipler Sklerose. Für andere Indikationen ist die Studienlage noch sehr dürrig trotz einzelner sehr ermutigender Fallberichte. Für Chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen existieren inzwischen 33 kontrollierte Studien mit knapp 1500 Teilnehmern. Es hat sich gezeigt, dass THC (z.B. in Form von Dronabinol) in etwa äquipotent zu Ondansetron zu sein scheint. Damit stellt es vor allem für die Subgruppe von Patienten, die z.B. unter starker Verstopfung unter Ondansetron (und vielleicht zusätzlicher Opioidmedikation) leiden, eine mögliche Alternative dar. Im Hinblick auf Kachexie und Appetitlosigkeit existieren 10 kontrollierte Studien mit knapp 1000 Teilnehmern. Dronabinol führte zu einer deutlichen Verbesserung des Geschmackssinnes und damit auch des Appetits. Die Prüfgruppe nahm hierbei deutlich mehr Proteine zu sich als die Kontrollgruppe und berichtete über eine verbesserte Schlafqualität und Entspannung. Die Auswirkung von Canabinoiden auf chronisch Schmerzen und insbesondere neuropathischen Schmerz wurde bislang in 35 kontrollierten Studien mit über 2000

Patienten untersucht. Insbesondere bei peripheren neuropathischen Schmerzen konnte durch Sativex® eine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität, aber auch der Schlafqualität erreicht werden.

5. Welche Nebenwirkungen und Kontraindikation sollten beachtet werden – macht Cannabis abhängig?

Eine der Fragen, die interessierte Patienten ebenso häufig beschäftigen, wie der potentielle Nutzen, sind mögliche Nebenwirkungen von Cannabis, sowie die Frage nach dem Abhängigkeitspotential oder auch einer Beeinträchtigung lebenswichtiger Körperfunktionen bei Überdosierung. Inzwischen ist bekannt, dass diese Cannabinoidrezeptoren an definierten Stellen im Körper in unterschiedlicher Dichte vorhanden sind. Im Hirnstamm, unserem zentralen Organ, das für die Kontrolle lebenswichtiger Körperfunktionen, wie Atmung und Kreislauf zuständig ist, ist die Konzentration an CB1-Rezeptoren sehr niedrig, so dass man davon ausgeht, dass eine lebensbedrohliche Überdosierung bei enormer therapeutischer Breite in der Regel nicht möglich ist. Cannabis wird im Allgemeinen langfristig gut vertragen. Aber es wirkt nicht spezifisch, d.h., dass die in einem Fall erwünschte Wirkung im anderen Fall unerwünscht sein kann (z.B. Sedierung, Steigerung des Appetits, Relaxierung der Muskulatur vs. Eventuell hierdurch bedingt erhöhte Sturzgefahr). Cannabis ist weder besonders gefährlich, noch komplett harmlos. Akute Nebenwirkungen können Euphorie, aber auch Angst, Müdigkeit und reduzierte psychomotorische Leistungsfähigkeit sein. Cannabiszubereitungen können aber auch körperliche Symptome hervorrufen und z.B. zu Tachykardien (Herzrasen), Blutdruckabfall, Schwindel und Synkopen (Ohnmachtsanfällen) führen. Daher muss im Falle von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems gut besprochen

werden, ob Cannabis wirklich die beste Therapieoption ist. Eine schwere Herzerkrankung stellt meiner Einschätzung nach eine absolute Kontraindikation dar. Beim Multiplen Myelom kommt es im Krankheitsverlauf häufig zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Oral aufgenommene Cannabiszubereitungen werden über die Leber verstoffwechselt und nur zu 1/3 renal, so dass die Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht relevant verzögert ist. Im Hinblick auf das Abhängigkeitspotential von Cannabis kann festgestellt werden, dass die Entzugssymptome bei Absetzen deutlich geringer sind als bei Benzodiazepinen (Schlafmitteln) oder auch Opiaten. Im therapeutischen Kontext mit moderaten Dosen spielen sie in der Regel überhaupt keine Rolle. Bei schweren Persönlichkeitsstörungen und psychotischen Erkrankungen sollte Cannabis jedoch nicht eingesetzt werden.

6. Kann Cannabis mit der schulmedizinischen Medikation Wechselwirkungen?

Wie jedes Medikament besitzt auch Cannabis Wechselwirkungspotential. Dies muss besonders in der Onkologie sorgfältig überprüft werden, da im schlimmsten Fall die Wirksamkeit der onkologischen Therapie beeinträchtigt werden könnte. Sowohl THC, als auch Cannabidiol (CBD) werden in der Leber über das Cytochrom P System (CYP450) verstoffwechselt und können somit bei gleichzeitiger Einnahme eines CYP450 beeinflussenden Medikamentes beschleunigt, aber auch verzögert abgebaut werden, so dass ggf. ein neues Titrieren der Cannabisdosis erforderlich wird. Bei Einnahme von Hypnotika, Sedativa oder auch anderen zentral wirksamen, sedierenden Medikamenten kann es zu einer additiven Wirkung von THC im Hinblick auf Muskelrelaxation und Sedierung kommen. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol kann es ebenfalls

zu Wechselwirkungen kommen, weshalb weitestgehend auf Alkohol verzichtet werden sollte. Im Hinblick auf gleichzeitig angewendete Schmerzmedikation wirkt Cannabis oftmals synergistisch, so dass z.B. die Opiatdosis verringert werden kann. Cannabidiol ist selbst ein potenter Inhibitor für zahlreiche Enzyme aus der CYP450 Familie und kann so zu einem verlangsamten Abbau entsprechender Substrate (und damit potentiell mehr Toxizität) führen. Das sollte bei der Verschreibung Cannabisbasierter Zubereitungen jeweils beachtet werden.

7. Welche Zubereitungsformen gibt es?

Wenn Cannabis als Medikation in Erwägung gezogen wird, stellt sich noch die Frage in welcher Form es im individuellen Fall eingenommen werden sollte. In unverarbeiteten Cannabisblüten liegen enthaltene Cannabinoide überwiegend als Carboxylsäuren vor und müssen zunächst umgewandelt werden (z.B. durch Erhitzung). Hieraus ergibt sich zwangsläufig die Darreichungsform. Cannabisblüten können entweder mit Hilfe eines speziellen Vaporisators verdampft inhaled oder auch als Teeabkochung eingenommen werden. Ebenso ist die orale Aufnahme von zuvor im Backofen aufbereiteten Cannabisblüten (z.B. in Essen eingerührt) denkbar. Einfacher und für den Einstieg besser zu handhaben ist in der Regel ein Fertigpräparat (z.B. THC/Dronabinol, Sativex®, CBD oder Nabilon) auch, wenn diese deutlich teurer sind. Ein Nachteil der oralen Einnahme besteht im verzögerten Wirkeintritt (Beginn der Wirkung im Mittel nach 30-90 Minuten mit Maximum nach ca. 20 Minuten) im Vergleich zur inhalativen Aufnahme (Beginn der Wirkung nach Sekunden mit Maximum nach 2-4 Stunden). Die Wirkung oraler Präparate hält jedoch, vermutlich auf Grund aktiver Metabolite länger an (bis zu 8 Stunden).

den). Ganz egal welche Einnahmeform favorisiert wird, müssen sich Patienten zunächst auf eine unterschiedlich lange Phase der Dosisfindung und Gewöhnung einstellen. In dieser Zeit sollte die Teilnahme am Straßenverkehr vermieden werden.

Die Verschreibungsmöglichkeit von Cannabisblüten und -extrakten stellt einen sehr wichtigen Schritt auch für die Versorgung onkologischer Patienten dar. Ob Cannabisbasierte Zubereitungen im individuellen Fall wirklich die beste zur Verfügung stehende Therapieoption darstellen muss im gemeinsamen Gespräch mit dem Therapeuten erörtert werden.

Quellen im Internet:

- [Bundesratsdrucksache 21/17](#), insbesondere § 31 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung
- [Franjo Grotenhermen](#), Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential, 2004
- www.bfarm.de
- www.cannabis-med.org

Bisher veröffentlichte Newsletter finden Sie auf unserer Webseite unter <https://www.myelom.org/diagnose-therapie/newsletter/archiv>

Aktuelle Broschüren rund um das MM finden Sie auf unserer Webseite unter <https://www.myelom.org/diagnose-therapie/weiterfuehrende-informationen/broschuere-zum-thema>

Aktuelle Myelom-Patienten- und Angehörigentage bis einschl. Juli 2017 finden Sie unter <https://www.myelom.org/veranstaltung>
