

Cannabinoide in der Medizin

Internationaler Kongress an der Universität Köln diskutiert über Studienergebnisse und Grundlagenforschung

von Franjo Grotenhermen und Beate Bialas

Etwa 120 Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 14 Ländern trafen sich Mitte September 2003 an den Medizinischen Kliniken in Köln zu einem zweitägigen Kongress, um neue Ergebnisse klinischer Studien und der Grundlagenforschung zum Thema „Cannabinoide in der Medizin“ auszutauschen und zu diskutieren. In Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Köln hatte die Internationale Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin (IACM) zu ihrem zweiten internationalen Kongress in das Zentrum für Anatomie eingeladen.

Die Kongresse der IACM sollen den Austausch zwischen Grundlagenforschern, Klinikern und praktischen Ärzten fördern. So flossen zum Beispiel auch Erfahrungen aus der ärztlichen Praxis in die Vorträge ein. R. Lorenz, Kinderarzt aus Bad Wildungen, berichtete von der erfolgreichen Verwendung von Dronabinol bei acht Kindern im Alter zwischen 3 und 14 Jahren mit schweren neurologischen Erkrankungen, darunter schwerer Hypoxie unter der Geburt, Paraplegie und schwere Epilepsie, die in Dosen zwischen 0,04 – 0,14 mg pro kg Körpergewicht gut von der Therapie profitierten.

Wie Cannabinoide wirken ...

Bisher sind zwei Cannabinoidrezeptor-Typen entdeckt worden. Viele THC-Wirkungen, wie beispielsweise psychische Effekte, Analgesie, Appetitsteigerung und Muskelentspannung, werden vollständig oder maßgeblich durch den 1990 klonier-

ten Cannabinoid-1-Rezeptor vermittelt. CB1-Rezeptoren befinden sich in besonders hoher Konzentration im zentralen Nervensystem, jedoch treten sie auch in einer Anzahl peripherer Organe und Gewebe auf. CB2-Rezeptoren werden dagegen vor allem von Zellen des Immunsystems, beispielsweise Leukozyten, Milz und Tonsillen, gebildet.

Auf die Entdeckung der Cannabinoidrezeptoren folgte der Nachweis endogener Liganden für diese Rezeptoren, Endocannabinoide, von denen bisher fünf bekannt sind. Diese haben eine physiologische Bedeutung für die Schmerzverarbeitung, Bewegungskoordination, Appetitregulierung, das Gedächtnis und eine Vielzahl weiterer Körperfunktionen.

Die Modulation des Cannabinoidsystems mit dem Ziel therapeutischer Wirkungen umfasst heute mehr als die Applikation pflanzlicher oder synthetischer Cannabinoide. Neben Cannabinoidrezeptor-Agonisten befinden sich auch Cannabinoidrezeptor-Antagonisten in der klinischen Erprobung, beispielsweise zur Appetitzügelung und Raucherentwöhnung. Eine weitere Strategie betreffen Wiederaufnahmehemmer der Endocannabinoide und Substanzen, die ihren Abbau hemmen.

... auf Spastik

U. Hagenbach vom REHAB in Basel stellte eine mehrphasige Studie mit oralem und rektalem Dronabinol bei Querschnittsgelähmten vor. Bei 22 Patienten reduzierte eine Einmal-Dosis von 10 mg oralem Dronabinol die Spastik nach dem Ashworth Score im Mittel von 16,7 auf 7,8 Punkte. Nach sechswöchiger offener Therapie mit einer individuellen symptomorientierten Dosis

von im Mittel 30 mg oralem Dronabinol betrug der Spastik-Score 8,9 Punkte. Rektales Dronabinol als Hemisuccinat-Ester erwies sich als ähnlich wirksam. In einer sechswöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallel-Studie mit 13 Patienten, die orales Dronabinol in der in der offenen Studie ermittelten Dosis erhielten, verbesserte sich der Ashworth-Score in der Verum-Gruppe hochsignifikant stärker als in der Placebo-Gruppe.

Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse der britischen Studie unter der Leitung von J. Zajicek vom Derriford Krankenhaus in Plymouth mit 660 MS-Patienten, die im Sommer abgeschlossen wurde, konnten leider noch nicht vorgestellt werden. Die Teilnehmer der Tagung mussten sich mit dem Studiendesign zufrieden geben. In der multizentrischen dreiarmligen Studie waren ein Cannabisextrakt mit Dronabinol und Placebo verglichen worden. Die Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgte im November im *Lancet*.

... auf Übelkeit und Gewichtsverlust

In einer offenen Dosisfindungsstudie unter der Leitung von S. Helwig erhielten 40 fortgeschrittenen Krebskranke in der Lukasklinik in Arlesheim (Schweiz) in ansteigender Dosis einen kapsulierten Cannabisextrakt, der auf 2,5 mg Dronabinol und 1 mg Cannabidiol standardisiert war. Die Studie bestand in einer dreiwöchigen Behandlung im Krankenhaus und einer 49-wöchigen ambulanten Follow-up-Phase. Die Einstiegsdosis betrug 2 x 2,5 mg Dronabinol, die täglich um maximal 5 mg gesteigert wurde. Die maximal tolerierte Dosis wurde mit

0,15 mg pro kg Körpergewicht bestimmt. 27 Patienten gaben eine Verbesserung ihrer Stimmung an, 24 eine Zunahme des Appetits, 20 eine Schmerzlinderung und 9 eine Abnahme der Übelkeit. Von 25 Patienten, deren Körpergewicht verfügbar war, nahmen 9 um mehr als 1 kg an Gewicht zu.

... auf chronische Schmerzen

A. Holdcroft vom Imperial College London und Kollegen stellten eine offene Pilotstudie mit 65 Patienten vor, bei denen die analgetische Wirksamkeit eines Cannabisextraktes bei postoperativen Schmerzen untersucht worden war. Der Extrakt enthielt 5, 10 oder 15 mg Dronabinol. Alle 11 Patienten in der 5-mg-Gruppe benötigten weitere Schmerzmittel, verglichen mit 50 % in der 10-mg-Gruppe (30 Patienten) und 33 % in der 15-mg-Gruppe (16 Patienten). Die Häufigkeit der psychischen Nebenwirkungen nahm mit zunehmender Dosis zu.

Im Anschluss an die Pilotstudie wird zurzeit eine kontrollierte Studie mit 400 Patienten durchgeführt, die postoperativ einen kapsulierten Cannabisextrakt mit 10 mg Dronabinol erhalten. Erste Ergebnisse werden im Jahre 2004 erwartet.

D. Abrams von der Universität von Kalifornien in San Franzisko berichtete von einer Pilotstudie mit 16 Teilnehmern, die an einer Opiat-resistenten schmerzhaften HIV-assoziierten Neuropathie litten. 10 der 16 Teilnehmer erlebten eine mehr als 30-prozentige Reduzierung der Schmerzen nach einer siebentägigen Behandlung mit gerauchtem Cannabis, das sie dreimal täglich erhielten. Eine placebokontrollierte Studie mit einer Zielgruppengröße von 50 Patienten wird zurzeit durchgeführt.

... auf chronische Entzündungen

Das nicht-psychotrop wirkende natürliche Cannabinoid Cannabidiol (CBD) und einige Analoga hemmten nach Angaben von E. Frider vom Kolleg von Judea und Samaria in Ariel (Israel) im Tierexperiment die Darmbeweglichkeit und die Entzündungsphase Formalin-induzierter Schmerzen. Die Forscher folgerten, dass „CBD-Analoga ohne zentrale Wirkungen ein thera-

peutisches Potenzial als entzündungshemmende Medikamente für das Magen-Darm-System, mit Anwendung bei Zuständen wie entzündliche Darmerkrankung und Morbus Crohn“ bieten.

... auf das Knochenwachstum

R. Mechoulam von der hebräischen Universität in Jerusalem berichtete von einer neu entdeckten Funktion des Cannabinoidsystems, die Beeinflussung des Knochenwachstums. Vorläufer der Osteoblasten zeigten im Tierexperiment eine kontinuierliche Zunahme der Dichte von CB2-Rezeptoren, jedoch nicht von CB1-Rezeptoren. Zudem zeigten Mäuse, die systematisch mit einem Endocannabinoid oder einem spezifischen CB2-Agonisten behandelt worden waren, eine dosisabhängige Zunahme der Knochenbildung. Endocannabinoide stimulieren offenbar die Knochenbildung.

Zur Rezeptierung von Dronabinol (THC)

Seit 1998 darf in Deutschland Dronabinol auf einem Betäubungsmittelrezept verschrieben werden. Dronabinol ist der internationale Freiname für den pharmakologisch wichtigsten natürlichen Inhaltsstoff der Cannabispflanze, das (-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol – kurz: Δ^9 -THC (sprich: Delta-9-THC) oder THC.

Mögliche Nebenwirkungen entsprechen den bekannten Cannabiswirkungen und betreffen vor allem Psyche und Psychomotorik (Sedierung, Koordinationsstörungen, Euphorie, Dysphorie) und das Herzkreislaufsystem (Tachykardie, orthostatische Hypotonie). Die individuelle Ansprechbarkeit auf Dronabinol ist groß. Daher sollte zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen und zur Ermittlung der wirksamen Dosis eine einschleichende Dosierung erfolgen. Begonnen werden kann mit 2 x 2,5 mg pro Tag.

Das weltweit einzige Dronabinol-Fertigpräparat ist Marinol®, das in den USA arzneimittelrechtlich zugelassen ist. In Deutschland oder

anderen europäischen Ländern besteht keine arzneimittelrechtliche Zulassung für Marinol®-Kapseln. Apotheker können das Mittel jedoch über Apotheken, die eine entsprechende Importerlaubnis besitzen, beziehen.

Daneben besteht in Deutschland die Möglichkeit zur Verschreibung wesentlich preiswerterer Dronabinol-haltiger Rezepturen. Apotheker können Dronabinol von einem der beiden deutschen Hersteller THC Pharm (Frankfurt) oder Delta 9 Pharma (Neumarkt i.d. Oberpfalz) beziehen.

Die Rezepturvorschriften des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) und Neuen Rezeptur-Formulariums (NRF) sehen die Herstellung von Dronabinol Kapseln zu 2,5, 5 oder 10 mg sowie öliger Dronabinol-Tropfen 2,5 % vor. Ein Gramm der Tropfen in mittelkettigen Triglyzeriden entspricht 30 Tropfen, ein Tropfen entspricht 0,833 mg Dronabinol.

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))“.

Literatur

Flenker I, Möller H. Drogen: Cannabis als Arzneimittel. Deutsches Ärzteblatt 2001;98(17):A-1104-1106.
Gödecke H, Karkos J. Die arzneiliche Verwendung von Cannabisprodukten. Bundesgesundheitsblatt 1996;39:206-209.
Grotenhermen F, Hrsg. Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. Göttingen: Hans Huber Verlag, 2001.
Tagungsband des Kölner Kongresses: Kostenloser Download unter <http://www.cannabis-med.org>

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. Franjo Grotenhermen
Geschäftsführer der IACM
Arnimstraße 1A, 50825 Köln

Dr. med. Beate Bialas
Burgunderstr. 64, 41813 Erkelenz