

Stellenwert der Cannabinoide in der Medizin

Kirsten Müller-Vahl, Franjo Grotenhermen

Seit Jahrhunderten werden in vielen Kulturen Cannabisprodukte für therapeutische und kultische Zwecke genutzt [1]. In Europa wurden sie insbesondere in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zur Behandlung von Schmerzen, Spasmen, Asthma, Schlafstörungen, Depressionen und Appetitlosigkeit verwendet. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verloren diese Medikamente dann nahezu vollständig an Bedeutung. Erst nachdem es gelungen war, die chemische Struktur der Inhaltsstoffe der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) zu ermitteln, nahm das Interesse an der medizinischen Verwendung von Cannabisprodukten in den vergangenen zwei Jahrzehnten weltweit sprunghaft wieder zu. In der sachlichen Diskussion um die medizinische Verwendung von Cannabiszubereitungen ist es heute kaum mehr von Bedeutung, dass Cannabis seit den 1960er Jahren auch eine weit verbreitete Rauschdroge zum Freizeitkonsum ist.

Aktuelle Situation zur Verschreibung von Medikamenten auf Cannabisbasis

Das Thema der medizinischen Verwendung von Cannabis-basierten Medikamenten ist in Deutschland so aktuell wie nie zuvor. Seit März 2017 dürfen Ärzte aller Fachrichtungen Medizinalcannabisblüten und daraus hergestellte Extrakte verschreiben. Hierfür ist keine besondere Qualifikation erforderlich. Grundlage hierfür war die Überführung dieser Substanzen von Anlage I in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes. Unter bestimmten Voraussetzungen müssen gesetzliche Krankenkassen die Kosten einer solchen Therapie übernehmen. Der

rechtliche Rahmen ist im § 31 Abs. 6 Sozialgesetzbuch V vorgegeben. Dieser besagt, dass für eine Kostenübernahme folgende drei Bedingungen erfüllt sein müssen:

1. Vorliegen einer schweren Erkrankung (ohne dass dies im Gesetz genauer definiert ist)
2. Eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung steht nicht zur Verfügung, oder kann im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes kann eine solche Leistung unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen.
3. Es besteht eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome.

Die Frage der Kostenübernahme ist somit erstmals überhaupt unabhängig vom Zulassungsstatus eines Medikamentes geregelt.

Derzeit können verschiedene Medikamente auf Cannabisbasis verschrieben werden. Dabei sind alle Substanzen – außer reines Cannabidiol (CBD) – betäubungsmittelpflichtig. Die Medikamente können dabei unterteilt werden in Cannabisblüten (mit unterschiedlichen Gehalten an CBD und Tetrahydrocannabinol (THC): aktuell zwischen 1 und 26 %), Cannabisextrakte (wie Nabiximols (Sativex®) und Tilray25® und Tilray THC10: CBD10®) und einzelne Cannabinoide: THC/Dronabinol, Nabilon (Canemes®) und CBD (siehe ► Tab. 1). Die Herstellung natürlicher Cannabinoide (CBD, THC) kann voll- oder teilsynthetisch oder durch Extraktion aus der Cannabispflanze erfolgen.

Arzneimittelrechtlich zugelassen sind in Deutschland nur das Mund-

Cannabidiol oder **CBD** ist das wichtigste Cannabinoid der Hanfpflanze ohne THC-typische psychotrope Effekte. CBD kann auf einem normalen Rezept verschrieben werden.

Cannabisextrakte: neben Nabiximols (s. u.) können in Deutschland die Cannabisvollextrakte Tilray25® und Tilray THC10: CBD10® als Rezepturarzneimittel in Form einer öligen Tropfenlösung verordnet werden.

Dronabinol ist der INN (Internationaler Freiname) für (-)-trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol, ein natürliches Cannabinoid der Cannabispflanze, auch THC genannt. Es befindet sich in Deutschland in der Anlage III BtMG und ist als Marinol® oder als Rezepturarzneimittel auf einem BtM-Rezept verschreibungsfähig. Übliche Tagesdosen: 5–30 mg. Unter dem Markennamen **Marinol®** (Solvay Pharmaceuticals, Belgien) ist synthetisches Dronabinol kapsuliert in Dosen zu 2,5 mg, 5 und 10 mg verfügbar. Marinol® ist in den USA für die Behandlung der Übelkeit bei Krebschemotherapie sowie bei Appetitlosigkeit bei Gewichtsverlust von Aids-Patienten arzneimittelrechtlich zugelassen und kann auch in Deutschland verschrieben werden.

Medizinalcannabisblüten (Cannabiskraut, Marihuana) sind seit 2017 verschreibungsfähig.

Nabilon (Canemes®) (AOP Orphan, Österreich) ist ein synthetischer THC-Abkömmling. Er ist in Deutschland für die Behandlung der Übelkeit bei Krebschemotherapie zugelassen. 1 mg Nabilon wirkt etwa so stark wie 7–8 mg Dronabinol. Übliche Tagesdosen: 1–4 mg.

Nabiximols (Sativex®) (GW Pharmaceuticals, Großbritannien) ist ein alkoholischer Cannabisextrakt, der auf Dronabinol und CBD standardisiert ist und mit einer Dosierpumpe in den Mund gesprüht wird. Sativex® ist das bisher einzige in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassene Medikament auf Cannabinoid-Basis, für die Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose. Ein Hub enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD.

Tab. 1: Medikamente

Dronabinol

10 ml ölige Dronabinol Tropfen 2,5 %
entspr. 250 mg Dronabinol gem. schriftl.
Dosierungsanleitung

Medizinalcannabisblüten

Cannabis Sorte XY*, 10 g,
unzerkleinert abgeben
gem. schriftl. Dosierungsanleitung

* auf dem Rezept muss zwingend die genaue Blütenart
angegeben werden

Tab. 2: Rezepturvorschläge

spray Nabiximols (Sativex®) zur Behandlung der therapieresistenten mittelschweren oder schweren Spastik bei Multipler Sklerose von Erwachsenen sowie das THC-Derivat Nabilon (Canemes®) zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie. Die Kostenübernahme der Behandlung durch die gesetzliche Krankenkasse ist daher nur in diesen Indikationen und auch nur für das jeweilige Medikament obligat. In allen anderen Indikationen (und bei allen anderen Cannabis-basierten Medikamenten) sind die gesetzlichen Krankenkassen zur Kostenübernahme verpflichtet, wenn wie für Medizinalcannabisblüten die oben beschriebenen Voraussetzungen des § 31 Abs. 6 SGB V erfüllt sind. Eine Verschreibung von Medizinalcannabisblüten, daraus hergestellten Extrakten sowie Dronabinol, Nabilon und Nabiximols auf einem Privat Rezept ist dagegen jederzeit auch außerhalb zugelassener Indikationen unter Beachtung von § 13 Betäubungsmittelgesetz, der die Grundzüge der Verschreibung von Betäubungsmitteln regelt, möglich.

Entsprechend dem am 19. Januar 2017 im Bundestag verabschiedeten „Cannabis-als-Medizin-Gesetz“ soll des Weiteren der Anbau von Cannabis für medizinische und wissenschaftliche Zwecke in Deutschland legalisiert und organisiert werden, um der zu erwartenden steigenden Nachfrage gerecht werden zu können. Zu diesem Zweck wurde eine vom Bundesinstitut für Arznei-

mittel und Medizinprodukte (BfArM) koordinierte so genannte Cannabisagentur eingerichtet. Bisher müssen Medizinalcannabisblüten zu 100 % aus dem Ausland (derzeit aus den Niederlanden und Kanada) importiert werden. Dies führte in der Vergangenheit wiederholt zu Lieferengpässen, so dass Patienten trotz ärztlichem Rezept keine Möglichkeit hatten, Cannabisblüten legal in der Apotheke zu erhalten. Im Vergleich zu 2017 hat sich die Versorgungslage im Jahr 2018 allerdings deutlich verbessert. Mit der Verfügbarkeit von Medizinalcannabisblüten aus deutschem Anbau wird aktuell allerdings nicht vor 2021 gerechnet.

Historische Entwicklung

Erst in den 1930er und 1940er Jahren gelang es, die chemische Struktur von Phytocannabinoiden, wie beispielsweise CBD, zu charakterisieren [2]. Aufgrund der Vielzahl der in Cannabis enthaltenen Cannabinoide mit sehr ähnlichen chemischen Strukturen und einer hohen Fettlöslichkeit waren moderne Trennmethode erforderlich, um ihre exakte chemische Struktur aufklären zu können. So dauerte es bis zum Jahr 1964, bevor Delta-9-THC, das im Wesentlichen für die psychischen und die meisten übrigen pharmakologischen Wirkungen der Cannabispflanze verantwortlich ist, stereochemisch definiert und synthetisiert wurde [3].

Es ist anzunehmen, dass Cannabis, einzelne Cannabinoide und synthetische Cannabinoide – ebenso wie andere vor mehr als 100 Jahren identifizierte und medizinisch nutzbare Pflanzenbestandteile wie Morphin und Salizylsäure – wegen der langen positiven klinischen Erfahrungen bei vielen Erkrankungen schon viel früher in die moderne Medizin übernommen worden wären, wäre es bereits 50 Jahre frü-

her gelungen, die Struktur von THC aufzuklären. Stattdessen nahm die Verwendung von Cannabisprodukten nach ihrer Blütezeit zwischen 1880 und 1900 in Europa und Nordamerika rapide ab, da zu dieser Zeit viele Ärzte nicht-standardisierte Pflanzenprodukte nicht mehr verschreiben wollten. Für viele bis dahin häufige Anwendungsgebiete der Cannabispräparate wurden neue spezifische Arzneimittel eingeführt, darunter Chloralhydrat, Paraldehyd, Sulfonal, Barbiturate, Bromural und Antipyrin.

Das Cannabis-Dilemma

Trotz der langen Tradition werden Cannabis und einzelne Cannabinoide heute vielfach wie „neue Medikamente“ behandelt. Sie müssen – wie für „neue Medikamente“ üblich und sinnvoll – anspruchsvolle und teure Zulassungsverfahren durchlaufen. Dem gegenüber steht im Falle des Naturprodukts Cannabis aber ein nur geringes Interesse großer pharmazeutischer Unternehmen. Auf der anderen Seite berichten zahlreiche Patienten und deren Ärzte von einer Vielzahl positiver Wirkungen von Cannabiszubereitungen bei schweren, chronischen, ansonsten therapieresistenten Erkrankungen, darunter Schmerzerkrankungen unterschiedlicher Art von Phantomschmerzen bis Migräne, chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Colitis ulcerosa und Rheuma, psychiatrische Erkrankungen wie Zwangsstörungen, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörung, neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose und Tourette-Syndrom, aber auch Symptomen wie Appetitlosigkeit und Übelkeit und andere mehr. Die zunehmende Breite des therapeutischen Spektrums von Cannabiszubereitungen spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass die Bundesopiumstelle in Bonn vor Inkrafttreten des „Cannabis-als-Medizin-Gesetzes“ 2017 zwi-

schen 2007 und Ende 2016 für ca. 60 verschiedene Indikationen eine Ausnahmeerlaubnis für eine legale Selbsttherapie mit Medizinalcannabisblüten aus der Apotheke erteilt hatte – bei insgesamt lediglich 1.041 erteilten Genehmigungen. Dazu zählten auch so ungewöhnliche Indikationen wie Akne inversa, Reizdarm, Hyperhidrosis und Autismus, wobei in jedem Einzelfall ein Arztbericht eingereicht werden musste, in dem die Schwere und Therapieresistenz der jeweiligen Erkrankung belegt werden musste.

Andererseits ist – trotz bzw. gerade wegen des mutmaßlich breiten Indikationsspektrums Cannabis-basierter Medikamente – die klinische Datenbasis bei den meisten Einsatzgebieten bis heute gering. Für viele Indikationen liegen keinerlei klinische Studien vor oder allenfalls – wenn auch zum Teil beeindruckende – kleine offene und unkontrollierte Fallserien oder Einzelfallberichte.

Diese Situation kann trefflich als ein „Cannabis-Dilemma“ bezeichnet werden. So besteht einerseits Einigkeit darin, dass Patienten eine wirksame Therapie nicht vorenthalten werden darf, wie dies auch vom Bundesverwaltungsgericht am 19. Mai 2005 mit Verweis auf das im Grundgesetz verbrieftete Recht auf körperliche Unversehrtheit festgestellt wurde (BVerwG 3 C 17.04). Andererseits sollten Substanzen nur dann eingesetzt werden, wenn das Nutzen-Risiko-Profil durch klinische Studien ausreichend untersucht wurde. Dies wiederum würde bei der anzunehmenden Vielzahl der Indikationen aber Jahrzehnte dauern bzw. ist bei dem geringen Forschungsinteresse der Pharmaindustrie ein fast aussichtsloses Unterfangen.

Die Ärzteschaft und die Politik in verschiedenen Ländern gehen der

zeit unterschiedliche Wege, um diesem Dilemma zu begegnen. So sind Cannabisblüten in den Niederlanden bereits seit 2003 in Apotheken erhältlich und können von Ärzten verschrieben werden. In Israel erhielten bis heute – nach Inkrafttreten des israelischen Cannabisprogramms bereits im Jahre 1995 – mehr als 25.000 Patienten eine Erlaubnis zur medizinischen Verwendung von Cannabisblüten (Stand Juli 2018). Die Zahl der Patienten ist vor allem in den vergangenen fünf Jahren stark angestiegen, so dass mittelfristig mit etwa 100.000 Genehmigungen gerechnet wird. Eine ähnliche Entwicklung findet in Kanada statt: Dort wird erwartet, dass im Rahmen des kanadischen Programms zukünftig etwa 500.000 Patienten Cannabis zu medizinischen Zwecken verwenden dürfen. Heute (Stand Juli 2018) sind es bereits mehr als 200.000 Patienten.

Das endogene Cannabinoid-System

Im Jahre 1988 wurde nachgewiesen, dass die Wirkung von THC durch spezifische Bindungsstellen vermittelt wird, von denen heute

der Cannabinoid-1-(CB1)-Rezeptor und der Cannabinoid-2-(CB2)-Rezeptor am besten erforscht sind. Das körpereigene Cannabinoid-System mit seinen endogenen Liganden (Endocannabinoiden), Cannabinoid- und anderen Rezeptoren sowie Proteinen, die für die Biosynthese und den Abbau von Endocannabinoiden wie Anandamid (N-Arachidonylethanolamid) und 2-AG (2-Arachidonoylglycerol) verantwortlich sind, übt nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in vielen anderen Organen wichtige biologische Funktionen aus [4,5]. Heute sind etwa 200 Endocannabinoid-ähnliche Substanzen bekannt. Eine Fehlfunktion in diesem wichtigen und ubiquitär vorkommenden Transmittersystem kann zu vielfältigen Beeinträchtigungen führen, etwa der Hirnleistung, Fortpflanzung sowie des Immun- und Magendarmsystems. Die Hauptfunktion des Endocannabinoid-Systems liegt in der Hemmung der Freisetzung anderer Neurotransmitter. So führt die Aktivierung von CB1-Rezeptoren zur Hemmung der neuronalen Freisetzung der Neurotransmitter Acetylcholin,

Dronabinol

„Bitte beginnen Sie mit 2 x 3 Tropfen. Sie können das Medikament vor oder nach dem Essen einnehmen, sollten aber in der Anfangszeit nicht wechseln, da die Nahrung den Wirkungseintritt beeinflussen kann. 3 Tropfen entsprechen 2,5 mg Dronabinol. Wenn Sie es gut vertragen, steigern Sie am nächsten Tag auf 2 x 4 Tropfen und so fort. Wenn Sie Nebenwirkungen verspüren, beispielsweise ein leichtes Schwindelgefühl, gehen Sie auf die vorherige Dosis zurück.“

Sativex®

„Bitte beginnen Sie mit einem Sprühstoß (entsprechend 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD) abends und steigern täglich um einen Sprühstoß bis zur gewünschten Dosierung. Sie können die Sprühstöße auf 2 Einnahmen täglich verteilen.“

Medizinalcannabisblüten

„Bitte inhalieren Sie 3 x 20 mg der verordneten Sorte. Wenn Sie es gut vertragen, steigern Sie am Folgetag auf 3 x 30 mg und am 3. Tag auf 3 x 40 mg und so fort bis die gewünschte therapeutische Wirkung eintritt. Falls Sie Nebenwirkungen verspüren, beispielsweise ein leichtes Schwindelgefühl, gehen Sie auf die vorherige Dosis zurück. Falls Sie Nebenwirkungen verspüren, die Sie abends, nicht jedoch tagsüber gut tolerieren, beispielsweise eine Sedierung, so reduzieren Sie nur die 2 Dosen während des Tages und behalten die abendliche Dosis bei. Später können Sie auch die Häufigkeit der Einnahme variieren, um ein für Sie optimales Einnahmeschema zu entwickeln.“

Tab. 3: Beispiele für Dosierungsanleitungen

Dopamin, GABA, Histamin, Serotonin, Glutamat, Cholezystokinin, D-Aspartat, Glyzin und Noradrenalin. Diese komplexe Interaktion erklärt die Vielfalt der pharmakologischen Wirkungen von THC bzw. THC-reichen Medikamenten auf Cannabisbasis. Die psychotropen Wirkungen von Cannabisprodukten werden dabei ausschließlich über CB1- (nicht aber über CB2-) Rezeptoren vermittelt.

Eine Beeinflussung und Aktivierung des Endocannabinoid-Systems zu therapeutischen Zwecken kann alternativ – neben der Zufuhr von Exocannabinoiden – auch durch eine Hemmung des Abbaus der Endocannabinoide erfolgen. So werden aktuell bereits in frühen klinischen Studien in unterschiedlichen Indikationen Medikamente getestet, die die Enzyme Monoglycerolipase (MGL) oder Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) hemmen, welche den Abbau der Endocannabinoide 2-AG bzw. Anandamid katalysieren. Hierdurch kommt es sekundär zu einer Konzentrationszunahme von 2-AG bzw. Anandamid und folglich einer Aktivierung der Cannabinoidrezeptoren. Dieser Effekt ist vermutlich sehr selektiv, da es überwiegend zu einer Aktivierung bereits aktiver Neurone kommt.

Pharmakologie der Cannabinoide

Cannabis sativa enthält neben THC, dem am stärksten psychotrop wirksamen Inhaltsstoff, eine große Zahl weiterer Cannabinoide und Pflanzenstoffe. Zurzeit sind mehr als 120 verschiedene Cannabinoide bekannt. Hinzu kommen mehr als 400 weitere Pflanzeninhaltsstoffe. Die meisten Effekte von Cannabiszubereitungen beruhen auf der agonistischen Wirkung von THC an den Cannabinoidrezeptoren. Aber auch andere Cannabinoide weisen spezifische Wirkungen auf. So be-

Kontraindikationen bestehen bei

- Überempfindlichkeit gegen einzelne Bestandteile der Präparate
- psychotischen Erkrankungen

Strenge Indikationsstellung bei

- Schwangerschaft und stillenden Müttern wegen möglicher Entwicklungsstörungen des Kindes
- Kindern und Jugendlichen (vor der Pubertät). Der zugelassene Cannabisextrakt Sativex® wird vom Hersteller zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht ausreichend Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit vorliegen
- älteren Menschen, da eine größere Anfälligkeit für zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen besteht
- schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Hepatitis C
- Suchterkrankungen

Tab. 4: Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen für eine Behandlung mit Cannabiszubereitungen

ruht die Wirkung von CBD auf einer Vielzahl von Wirkmechanismen, darunter einer allosterischen Modulation des CB1-Rezeptors, agonistischen Wirkungen an den Vanilloid-Rezeptoren Typ 1 (TRPV1) und Typ 2 (TRPV2), am Glycin-Rezeptor und am Serotonin-(5-HT1A-)Rezeptor, einer Bindung am G-Protein gekoppelten (GPR55-)Rezeptor sowie einer Hemmung des Abbaus von Anandamid [6].

Das therapeutische Potenzial von Cannabis und THC

Es gilt heute als erwiesen, dass THC-reiche Cannabiszubereitungen eine Vielzahl therapeutischer Wirkungen ausüben, von denen allerdings nur wenige Indikationen gut erforscht sind [7]. Dazu zählen: (1) die Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose; für diese Indikation liegen eine Vielzahl großer kontrollierter klinischer Studien vor, die die Wirksamkeit von Cannabis-basierten Medikamenten nachgewiesen haben [8]; (2) die Verwendung bei chronischen Schmerzen; in dieser Indikation wurden mittlerweile 28 Parallelgruppen-Studien mit insgesamt 2.454 Patienten durchgeführt [9]; (3) die Therapie von Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust bei HIV/AIDS; hierzu wurden vier Parallelgruppen-Studien mit insgesamt 255 Patienten durchgeführt; und (4) die Behandlung von Übelkeit und

Erbrechen infolge einer Chemotherapie; in dieser Indikation wurden 28 Parallelgruppen-Studien mit insgesamt 1.772 Patienten durchgeführt (mehrheitlich bereits in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts) [7]. Es gibt Hinweise darauf, dass niedrig dosiertes THC eine additive Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit modernen Antiemetika aufweist. In der Therapie der verzögert eintretenden Übelkeit (2–5 Tage nach Zytostatikagabe) war Dronabinol ebenso wirksam wie das Antiemetikum Ondansetron [10].

Für viele andere Erkrankungen und Symptome liegen kleine kontrollierte oder offene Studien und zum Teil beeindruckende Fallberichte vor, darunter unter anderem für das Tourette-Syndrom, Schlafstörungen, die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Morbus Crohn, Tremor, tardive Dyskinesie, Singultus, Pruritus, Glaukom, Asthma, Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen, Zwangsstörungen, Morbus Alzheimer und Migräne. Aktuell werden in verschiedenen Indikationen große kontrollierte Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Cannabis-basierter Medikamente weiter zu untersuchen, etwa dem Tourette-Syndrom.

Das therapeutische Potenzial von Cannabidiol (CBD)

Erst in den letzten Jahren wuchs neben der Beschäftigung mit THC und Cannabis das Interesse an anderen Cannabinoiden wie CBD. Mittlerweile gilt die Wirksamkeit von CBD in der Behandlung seltener Epilepsien wie dem Dravet- oder Lennox-Gastaut-Syndrom als eindeutig nachgewiesen [11,12]. Seither unterliegt CBD in Deutschland der allgemeinen Verschreibungspflicht und hat für diese Indikation einen Orphan-Drug-Status. In den USA wurde ein CBD-reicher Cannabisextrakt (Epidiolex®) jüngst für diese Indikation offiziell zugelassen. Neben der anfallsreduzierenden Wirkung wird vermutet, dass CBD auch anxiolytische und antipsychotische Eigenschaften besitzt und darüber hinaus möglicherweise auch antiemetisch, neuroprotektiv und antiinflammatorisch wirkt. Diskutiert wird auch eine Wirkung in der Therapie der posttraumatischen Belastungsstörung und der Nikotinabhängigkeit [6]. Auch zur Wirksamkeit von CBD werden derzeit weltweit zahlreiche Studien durchgeführt, etwa bei Schizophrenie, Angststörungen und posttraumatischer Belastungsstörung. Mitnichten kann daher gesagt werden, dass CBD nicht „psychoaktiv“ sei. Allerdings weist CBD nicht die THC-typischen psychedelischen Wirkungen auf.

Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen

THC-reiches Cannabis wird von Drogenkonsumenten vor allem wegen seiner psychischen Eigenschaften geraucht, die bei Dosierungen oberhalb der individuell variablen psychotropen Schwelle eintreten [13]. Diese akute psychische Wirkung wird im Allgemeinen als angenehm und entspannend empfunden. Oft geht sie mit einer Steigerung der sensorischen Wahrnehmung einher.

Das gesteigerte Wohlbefinden kann allerdings auch in eine Dysphorie umschlagen. Auch Angst und Panik können auftreten. Weitere akute Wirkungen von Cannabinoiden sind eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, der psychomotorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit, Störungen der Zeitwahrnehmung und Euphorie. Bei Personen mit entsprechender Vulnerabilität kann der Konsum von Cannabis eine Psychose induzieren. Bei Jugendlichen verdoppelt sich durch den Konsum von Cannabis nach gegenwärtigem Kenntnisstand das Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie [14].

Häufige akute körperliche Wirkungen von Cannabinoiden sind Tachykardie, orthostatische Hypotension, Mundtrockenheit, reduzierter Tränenfluss, Muskelrelaxation und Steigerung des Appetits [15]. Es wurden bisher keine akuten Todesfälle beschrieben, die eindeutig auf den alleinigen Konsum von Cannabis oder eine Behandlung mit Cannabinoiden zurückgeführt werden können. Allerdings kann sich bei entsprechender Prädisposition das Herzinfarktisiko durch die Kreislaufwirkungen von Cannabinoiden mit Tachykardie und Hypotonie erhöhen.

Für viele Cannabiswirkungen besteht eine (unterschiedlich starke) Toleranzentwicklung. Die Stärke von Entzugssymptomen entspricht der nach Beendigung eines Nikotinkonsums und ist wie bei diesem abhängig von der Konsumdauer und -intensität [16].

Da THC vor allem in der Leber durch ZytochromP-450-Isoenzyme (hauptsächlich CYP2C) verstoffwechselt wird, kann es zu Interaktionen mit anderen Medikamenten kommen, die auf gleichem Wege metabolisiert werden [17]. Interaktionen mit Cannabinoiden beruhen am häufigsten

auf einer Aktivierung gleicher Effektorsysteme im Sinne einer gegenseitigen Wirkverstärkung oder -abschwächung. Klinisch von Bedeutung ist insbesondere eine Zunahme der Sedierung bei gleichzeitiger Einnahme anderer sedierender Substanzen und Wechselwirkungen mit Medikamenten, die ebenfalls auf das Herz-Kreislauf-System wirken.

Auch CBD wird in der Leber metabolisiert, vor allem durch die Enzyme CYP2C19 und CYP2D6 [18]. Bei gleichzeitiger Einnahme von CBD können daher Medikamente, die durch diese Enzyme verstoffwechselt werden, verstärkt wirken. Hierzu zählen etwa Pantoprazol, Clobazam (CYP2C19), Ondansetron und Risperidon (CYP2D6). Dies ist vor allem beim Einsatz von CBD in der Epilepsiebehandlung von Bedeutung

Teilnahme am Straßenverkehr

Das Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur hat im Herbst 2015 den Bundesländern ein Merkblatt zur Weitergabe an die Fahrerlaubnisbehörden zur Verfügung gestellt. Das Merkblatt gibt „Hinweise zur Beurteilung der Fahrtauglichkeit“ von Patienten, die „Drogen als Medikament“ einnehmen [19]. Dieses Merkblatt wird gegenwärtig überarbeitet. Auf Basis der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse sollen die Themen „Drogen als Medikament“ und „Drogen als Rauschmittel“ voneinander abgegrenzt werden.

Nach § 24 a Absatz 2 des Straßenverkehrsgesetzes gilt: „(2) Ordnungswidrig handelt, wer unter der Wirkung eines in der Anlage zu dieser Vorschrift genannten berauschen- den Mittels im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Eine solche Wirkung liegt vor, wenn eine in dieser Anlage genannte Substanz im Blut nachgewiesen wird. Satz 1 gilt

nicht wenn die Substanz aus der bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt.“ Der Gesetzgeber erlaubt daher die Teilnahme am Straßenverkehr, wenn Patienten unter der Aufsicht eines Arztes Cannabisbasierte Medikamente einnehmen. Nach Auffassung des Bundesverkehrsministeriums zählen dazu auch Cannabisblüten, wenn diese im Rahmen einer ärztlichen Behandlung verschrieben werden.

Webseiten zum Thema

Internetseite der Bundesopiumstelle:
<http://www.bfarm.de>

Internetseite der IACM:

<http://www.cannabis-med.org>

Zusammenfassung

Cannabisblüten sind seit März 2017 in Deutschland verschreibungsfähig. Seit der Entdeckung eines körpereigenen Cannabinoid-Systems und dem damit verbundenen besseren Verständnis über die Wirkung gewinnen auch in Deutschland Medikamente auf Cannabisbasis zunehmend an Bedeutung. So wurde 2011 erstmals ein Cannabisextrakt arzneimittelrechtlich zugelassen – für die Behandlung der therapieresistenten Spastik bei Multipler Sklerose. Verschreibungsfähig sind darüber hinaus neben weiteren Cannabisextrakten und Cannabisblüten auch einzelne Cannabinoide wie Cannabidiol (CBD) und Dronabinol (Tetrahydrocannabinol, THC). Das THC-Derivat Nabilon ist seit 2017 für die Behandlung von Nebenwirkungen einer Krebschemotherapie ebenfalls arzneimittelrechtlich zugelassen.

Die klinischen Wirkungen von THC- und Nabilon-haltigen Cannabismedikamenten sind mehrheitlich auf spezifische Wirkungen an endogenen Cannabinoid-(CB1- und CB2-)

Rezeptoren zurückzuführen. Es gilt heute als erwiesen, dass diese Substanzen eine Vielzahl therapeutischer Wirkungen ausüben, von denen bisher allerdings nur wenige Indikationen gut untersucht wurden. In zahlreichen Studien konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass (THC-haltige) Cannabisbasierte Medikamente wirksam sind (1) in der Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose, (2) bei chronischen Schmerzen, (3) in der Therapie von Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust bei HIV/AIDS sowie (4) in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie. CBD mindert die Anfallsfrequenz bei seltenen Epilepsieformen. In den USA wurde jüngst ein CBD-reicher Cannabisextrakt für diese Indikation zugelassen. Für viele andere Erkrankungen und Symptome liegen kleine kontrollierte oder offene Studien und zum Teil beeindruckende Fallberichte vor.

Cannabisbasierte Medikamente gelten allgemein als gut verträglich. Häufigste Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, psychische Effekte, Tachykardie, Hypotension und Mundtrockenheit. Gegenüber diesen Nebenwirkungen entwickelt sich oft innerhalb kurzer Zeit eine Toleranz. Abhängigkeit und Entzugssymptome stellen im therapeutischen Kontext kaum jemals ein Problem dar.

Die Autoren

Kirsten Müller-Vahl, Prof. Dr. med., Fachärztin für Psychiatrie und Neurologie, Oberärztin in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover und Leiterin der Tourette-Sprechstunde. Langjährige klinische und wissenschaftliche Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Tic-Störungen mit Cannabinoiden. Vorstandsmit-

glied der Arbeitsgemeinschaft Cannabis und Medizin (ACM) und 2. Vorsitzende der International Association for Cannabinoid Medicines (IACM).

Franjo Grotenhermen, Dr. med., seit 1997 Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin (ACM) und seit 2000 Geschäftsführer der International Association for Cannabinoid Medicines (IACM). Ärztliche Praxistätigkeit mit dem Schwerpunkt Therapie mit Cannabinoidmedikamenten. Autor einer Vielzahl von Publikationen zum therapeutischen Potenzial und der Pharmakologie von Cannabisprodukten.

Alle Literaturstellen online einsehen unter medizin.mgo-fachverlage.de

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Kirsten Müller-Vahl
Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Kirsten
Müller-Vahl



Franjo
Grotenhermen

