

Cannabinoide in der klinischen Praxis



Hope or dope?

B. Kraft

Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie

Medizinische Universität/AKH Wien

birgit.kraft@meduniwien.ac.at

Cannabinoide \neq Cannabis!



- **Cannabis**

Pflanzenmaterial oder Extrakt mit ~63 verschiedenen Cannabinoiden, Terpenen, Flavonoiden etc.



- **Cannabinoide**

Synthetische oder pflanzliche Einzelsubstanzen, definierter Wirkstoffgehalt



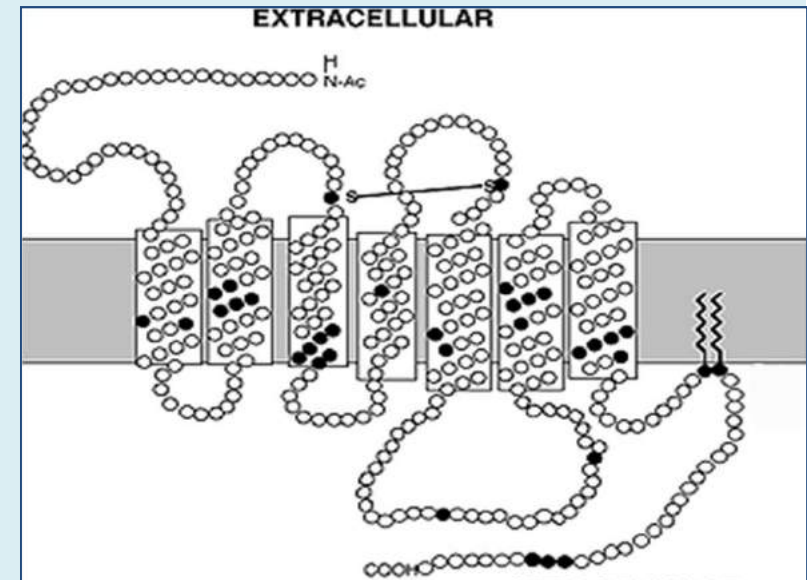
Wie wirken Cannabinoide?

Physiologische Grundlagen

Spezifische Rezeptoren....

7-Helix-transmembran, $G_{i/o}$ -Proteingekoppelt

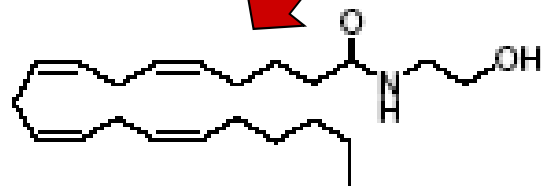
- **CB₁**: **ZNS**, Peripheres Nervensystem, **Leber**, **Fettgewebe**, Darm, Hoden
- **CB₂**: Milz, **Immunsystem**, Keratinozyten, **Mikroglia**, Hirnstamm(!)
- **GPR55**, **TRPV1**



Körpereigene Liganden: Endocannabinoide

CB1

CB2



Anandamide

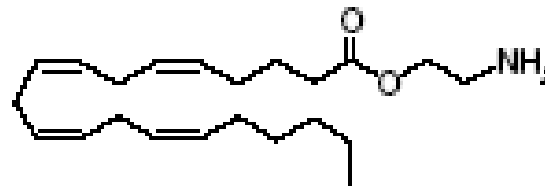
Arachidonoylethanolamid



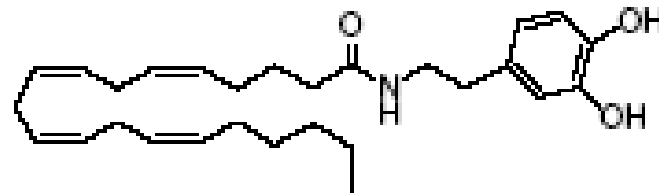
2-arachidonoylglycerol (2-AG)



Noladin-ether



Virodhamine



N-arachidonoyldopamine (NADA)

Arachidonsäure-
Derivate,
Lipidmediatoren,
Eicosanoide

Wozu ein Endocannabinoid-System?



Homöostase-Hypothese (Woods, 2005)

- **Relax:** Reduktion von **Angst, Schmerz, Muskeltonus**, Temperatur, Blutdruck, Hormonproduktion
- **Rest:** Hemmung von Bewegungsaktivität, Sedierung
- **Forget:** Gedächtniskonsolidierung, **Auslöschung negativer Erlebnisinhalte**
- **Protect:** zellulär (Neuroprotektion) und auf Gefühlsebene
- **Eat:** **Appetitsteigerung** und Belohnungsverhalten

Indikationen – relativ gute Evidenz

- Tumorerkrankung

Ko-analgetisch, gegen Übelkeit/Erbrechen, appetitsteigernd, verbesserter Schlaf, Coping

- Multiple Sklerose

Antispastisch, lindert Spastik-assoziierten und zentralen Schmerz, verbessert Beweglichkeit, Neuroprotektion?

Indikationen – schlechte Datenlage

- Chronischer/Neuropathischer Schmerz
- Tourette Syndrom
- Kopfschmerz, Migräne
- Chron. entzündliche Darmerkrankung (M. Crohn, Colitis Ulcerosa)
- Fibromyalgie
- Endometriose
- Torticollis, Blepharospasmus

...wann besser nicht???

Kontraindikationen:

- KHK
- Psychosen, Schizophrenie
- Panikattacken

Nicht empfehlenswert:

- Akuter Schmerz

■ PAIN MEDICINE

Anesthesiology 2008; 109:101-10

Copyright © 2008, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Lack of Analgesia by Oral Standardized Cannabis Extract on Acute Inflammatory Pain and Hyperalgesia in Volunteers

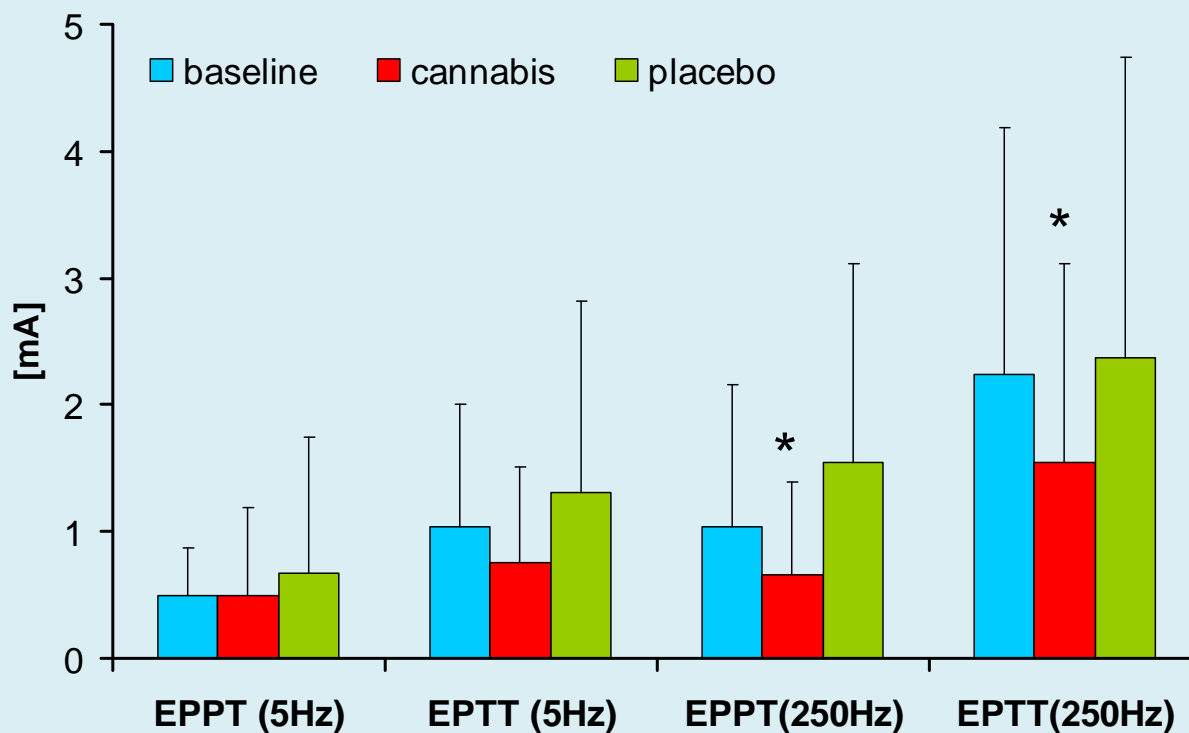
Birgit Kraft, M.D.,* Nathalie A. Frickey, M.D.,† Rainer M. Kaufmann, M.D.,‡ Marcus Reif, Ph.D.,§ Richard Frey, M.D.,|| Burkhard Gustorff, M.D.,# Hans G. Kress, M.D., Ph.D.**

- **18 gesunde weibliche Freiwillige**
- **Kein Drogenmißbrauch (Harntest)**
- **Schwangerschaftsausschluß**

- **Keine Psychosen, Panikattacken in Vorgeschichte (Psychiatrisches Gespräch, BPRS-Questionnaire)**

Studienförderung: Fonds Soziales Wien

Erythem: Elektrische Schmerzschwellen



EPPT: Electrical pain perception threshold, EPTT: Electrical pain tolerance threshold

Signifikante Abnahme der EPPT und EPTT bei 250 Hz in der Cannabisgruppe

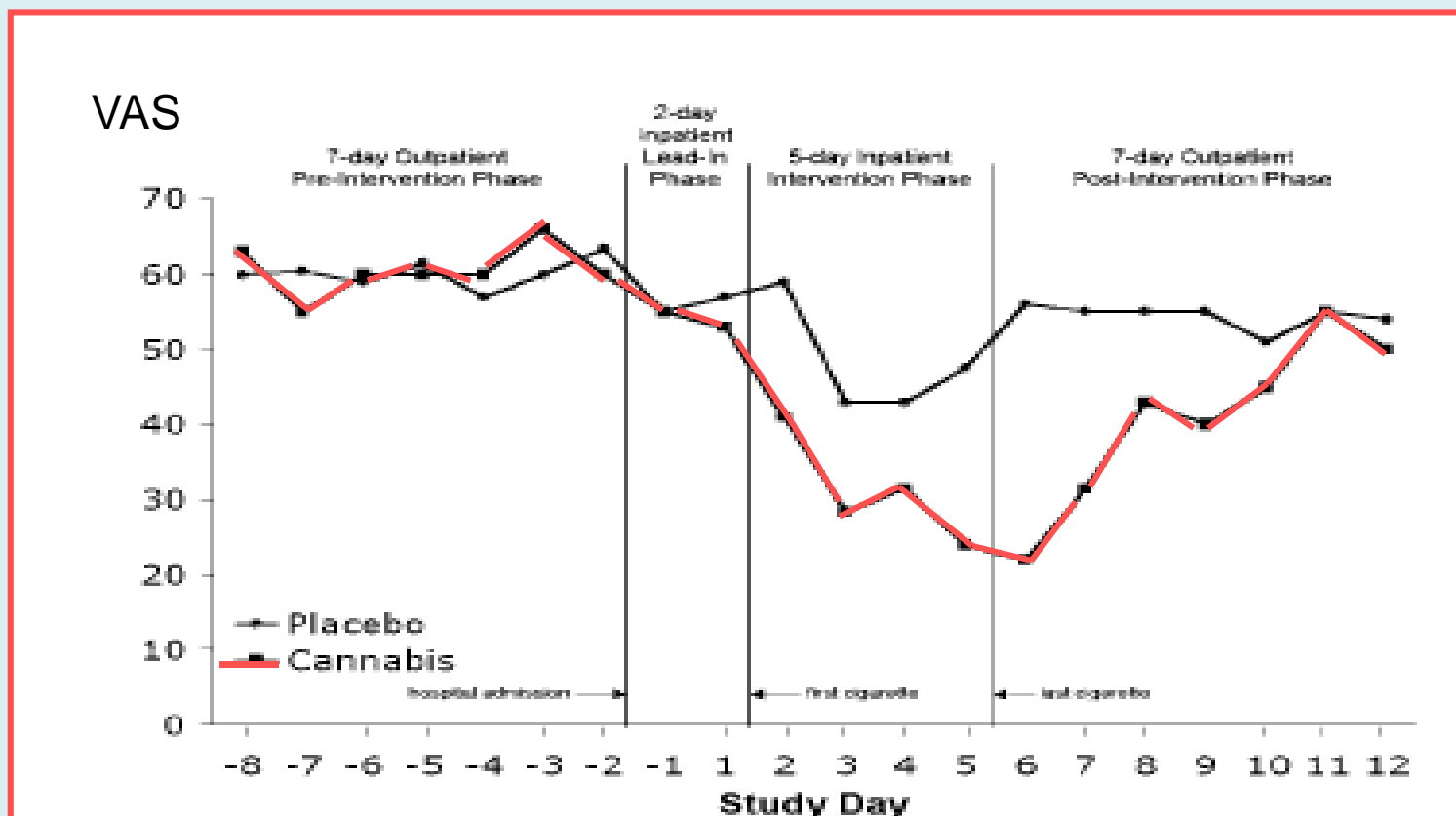
(n =15; *P < 0.05).

Klinische Untersuchungen bei akuten Schmerzen

- Buggy et al., Pain 2003
THC 5mg nach abdominalen Hysterektomie → kein Effekt
- Holdcroft et al., Anesthesiology 2006
Cannabisextrakt 5, 10 und 15 mg nach postoperativer PCA-Therapie → kein Effekt bei 5mg, Synkope bei 15mg
- Beaulieu P., Can J Pain, 2006
Nabilone 1 und 2mg vs. Ketoprofen und Placebo bei postoperativen Schmerzen
→ geringer Effekt bei 1mg, Hyperalgesie bei 2mg

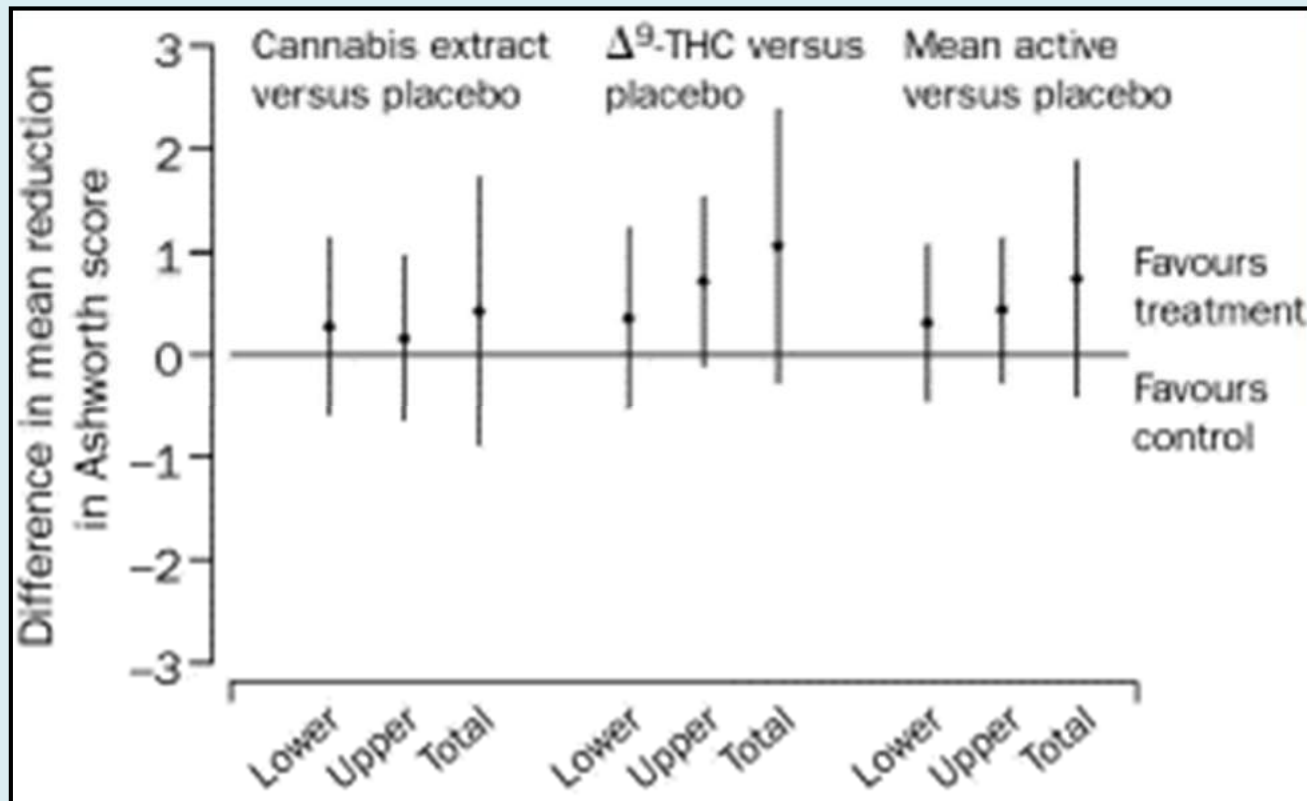
Wirken Cannabinoide beim
chronischen Schmerz?

Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy



n = 50; 52% d. Pat. in der Cannabisgruppe erfuhren eine Schmerzreduktion von >30% vs. 24% in der Placebogruppe

Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial



Änderungen im Ashworth Score von der Baseline zum Follow-up nach 13 Wochen, Einschätzungen (95% CI) für untere (lower) und obere (upper) Körperhälfte und Gesamt-Score (total).

Zajicek et al., 2004, Lancet

Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial

Table 3 Response rates in categorical rating scales for relief from symptoms at weeks 4, 8 and 12—frequency table per visit

| Symptom † | Week 4 | | Week 8 | | Week 12 | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | Cannabis extract (N=143) n (%) | Placebo (N=134) n (%) | Cannabis extract (N=143) n (%) | Placebo (N=134) n (%) | Cannabis extract (N=143) n (%) | Placebo (N=134) n (%) |
| Muscle stiffness | 44 (30.8) | 20 (14.9**) | 41 (28.7) | 22 (16.4***) | 42 (29.4) | 21 (15.7***) |
| Body pain | 40 (28.0) | 23 (17.2**) | 43 (30.1) | 26 (19.4***) | 40 (28.0) | 25 (18.7) |
| Muscle spasms | 40 (28.0) | 26 (19.4*) | 42 (29.4) | 29 (21.6*) | 44 (30.8) | 18 (13.4***) |
| Sleep quality | 60 (42.0) | 25 (18.7***) | 51 (35.7) | 23 (17.2***) | 48 (33.6) | 26 (19.4**) |

Difference between cannabis extract and placebo: * $p < 0.025$, ** $p < 0.005$ or *** $p < 0.0025$, respectively (one sided logistic regression with ambulatory status, spasticity medication and region as fixed factors).

† Assessed by an 11 point numerical Likert scale (0=very much better, ..., 10=very much worse than symptoms prior to start of study); categories 0–3 are defined as relief—that is, as clinically relevant response.

%, percentage based on N; n, number of patients in specified category; N, number of patients in specified treatment group.

*Zajicek et al., 2012; J Neurol Neurosurg
Psychiatry*

Neuropathischer Schmerz:

Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies

- RCTs, mind. 2 Wochen Dauer, mind. n = 9 pro Gruppe (Cannabis oder Cannabinoide vs. Placebo)
- Endpunkte >30-50% Schmerzreduktion, Quality of Life etc.
- 15 RCTs ; n = 1619 ; Dauer: 2 - 15 Wochen
- 10 Studien Sativex, 2 Nabilone , 1 Dronabinol, 2 Med. Cannabis
- NNT 14,9; kein signifikanter Unterschied zu Placebo

Cannabinoide als Analgetika

- Wenig effizient bei Akutschmerz
- Ca. 30% Schmerzreduktion bei chronischem Schmerz: Studien zu neuropathischen, inflammatorischen, zentralen MS-assoziierten Schmerzen
- Responder/Non-Responder
- Besserung von Schlaf, Stimmung und Coping, Symptomkontrolle

Patientenprofil

- Übelkeit / Erbrechen
- Konditioniertes Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Chronische Schmerzen
- Schlafstörung
- Angst, Vermeidungsverhalten, Stress
- Erhöhter Muskeltonus, Spastik

KI: KHK, Psychosen, Panikattacken

M. Alzheimer

Produktion von beta-Amyloid↓, Hemmung der Mikroglia-Aktivierung

Ramirez et al. J Neurosci 2005

- 15 Patienten (3 drop-outs)
- RCT, crossover, 12 Wochen Dauer
- Gewichtszunahme verbessert, kognitive Performance besser, Agitiertheit weniger
- NW: Müdigkeit, Schläfrigkeit
- Keine Zunahme von Verwirrtheit, paranoiden Reaktionen oder Ataxie

Volicer et al., Int J Geriatr Psychiatry 1997

Dronabinol zur Behandlung nächtlicher Agitiertheit bei Demenzpatienten

- Open-label, Pilotstudie
- N = 6
- Dauer 2 w, 2,5mg Dronabinol/d
- Keine AE's, Reduktion der nächtlichen Unruhe

Walther et al., Psychopharmacology, 2006

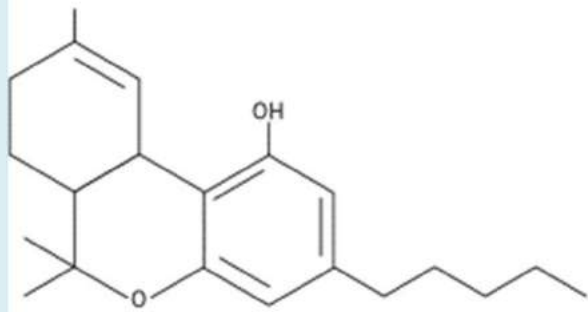
Welches Präparat soll man
verordnen?

In Österreich verfügbare Cannabinoide

- Dronabinol (Δ^9 -THC) 250, 500, 1000mg
Packungsgrößen für magistrale Zubereitung
- Nabilone = Canemes[®] 1mg Pckg. zu 28 Stück
(synthetisches Cannabinoid)

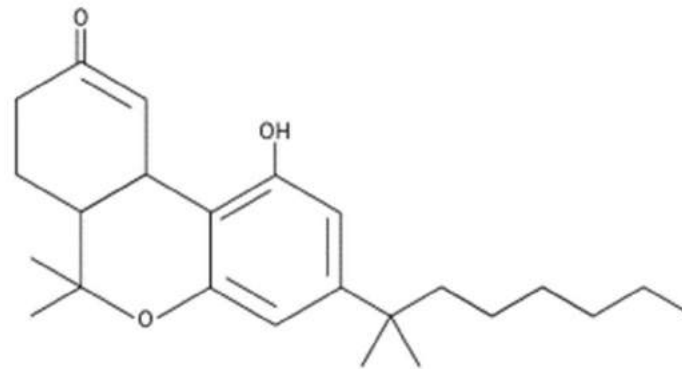


Chemische Struktur



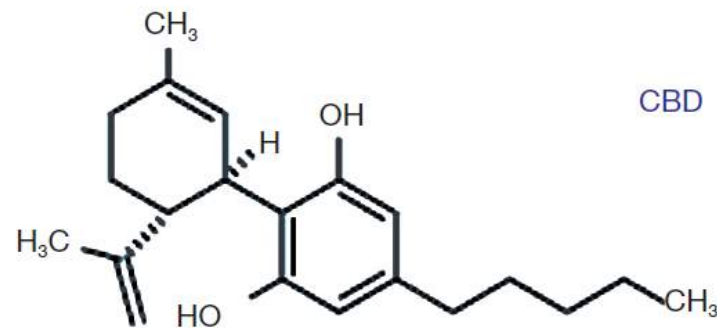
THC

Dronabinol



Nabilone

Nabilone



CBD

Cannabidiol

Was ist der Unterschied???

- Der Preis.....
- Die Dosierung.....
- Die Pharmakokinetik.....

- vergleichbare Affinität zum CB1 und CB2-Rezeptor

- **Aber: KEINE EINZIGE VERGLEICHSTUDIE
NABILONE/DRONABINOL!!!**

Aktuelle Kosten

| Substanz | KVP | AVP | Dosierung | TTK (€) |
|--------------------|--------|--------|------------------------------------|---------|
| Canemes (28 x 1mg) | 274,25 | 376,40 | Kps. 1mg | ca. 10 |
| Dronabinol (250mg) | 178,55 | 227,00 | 2,5/5/10mg | 9,08 |
| Sativex (3x10ml) | 514,35 | 704,35 | 1 Hub 100µl (2,6mg THC/2,7 CBD) | 8,70 |

Orale Therapie oder Rauchen?

| Parameter | inhalativ | oral |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Resorption | 10-30% | 95% |
| Bioverfügbarkeit | 10-30% | ca. 10% |
| Psychotrope Schwelle/kg KG | 0,06-0,1mg/kg | 0,2-0,3 mg/kg KG |
| Wirkeintritt | Innerhalb v. Sekunden | 30-90 min (bis zu 120 min) |
| Wirkdauer | 2-3 Std. | 5-8 Std. (bis zu 12 Std.) |

Dronabinol- Pharmakokinetik

- Resorption langsam und individuell
- Max. Plasmaspiegel: 1 bis 2 Stunden (evtl. 4 Stunden)
- Resorptionsmindernde Faktoren: Nahrungsaufnahme, lange Verweildauer im Magen, Magensäure
- Systemische Bioverfügbarkeit: ca 10 %
- komplexer Metabolismus (>100 Metabolite von THC, hauptsächlich in Leber, auch Lunge, Dickdarm)
- Verteilungsvolumen 10 l/kg KG (lipophil)
- Bindung an Low Density Lipoproteine und Albumin, nur 3 % frei im Plasma
- Plasma-Eliminations-HWZ: 1 - 4 Tage, bis zu 80 Tage nachweisbar

Nebenwirkungen

THE SUBJECTIVE PSYCHOACTIVE EFFECTS OF ORAL DRONABINOL STUDIED IN A RANDOMIZED, CONTROLLED CROSSOVER CLINICAL TRIAL FOR PAIN

Studienpopulation:

30 KrebspatientInnen, Dauertherapie mit Opioiden, Dronabinol 10 oder 20mg vs. Placebo p.os

Kontrollgruppe:

Gesunde Freiwillige, Cannabiszigaretten vs. Placebo

Stündlich Addiction Research Center Inventory

Ergebnis:

10 und 20mg Dronabinol per os (2h) und Cannabiszigaretten (30 min) haben vergleichbare psychotrope Effekte

Issa MA et al., Clin J Pain 2014

ARCI - Scores

Issa et al.

Page 12

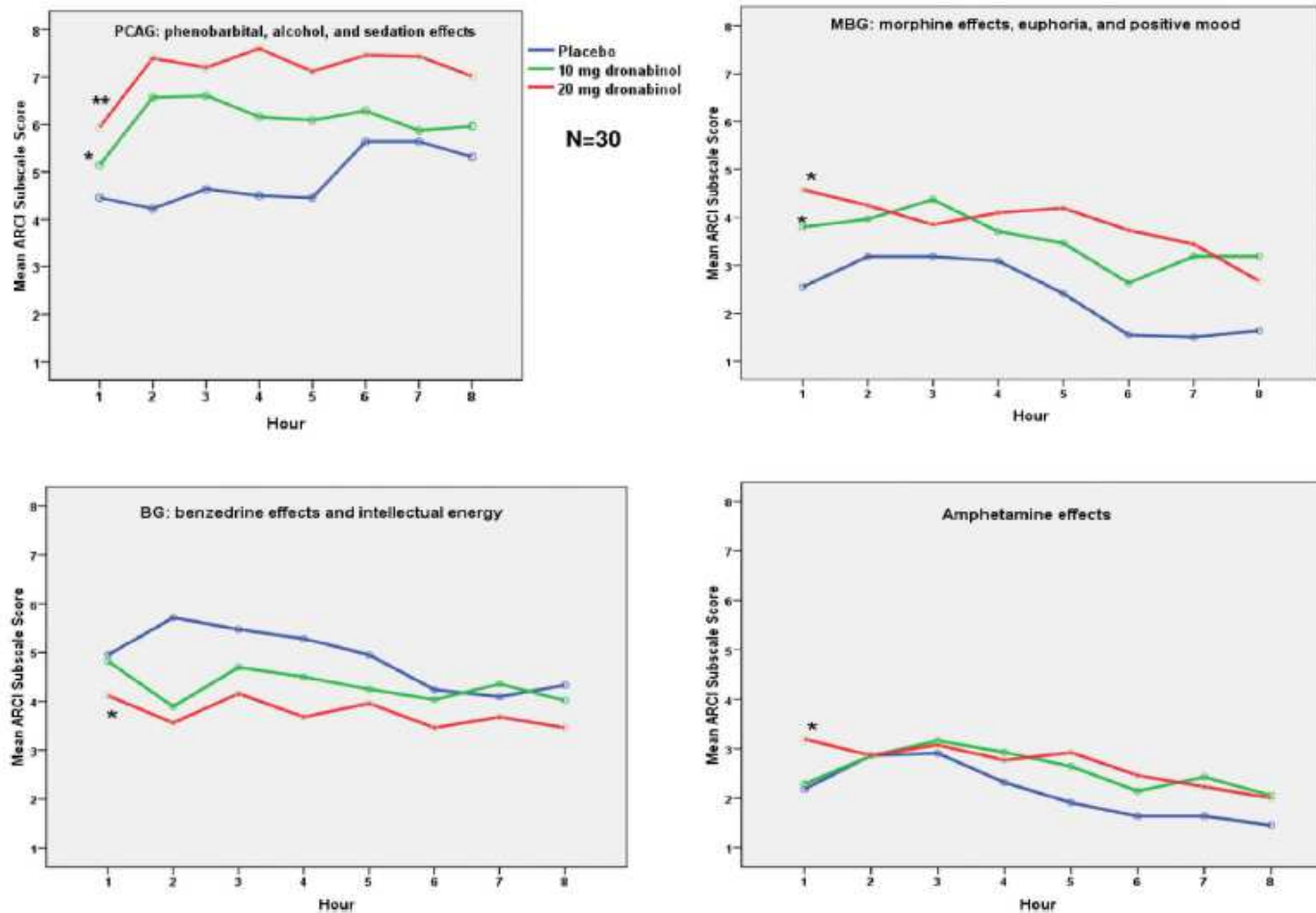


Figure 2.

Hourly ARCI subscale scores for Dronabinol vs. Placebo, * = $p < .05$, ** = $p < .01$ vs. placebo, LSD subscale comparisons nonsignificant (not shown)

Nebenwirkungen

- Merkfähigkeitsstörungen
- Müdigkeit, Schwindel
- Psychosen, Verwirrtheit, Nervosität
- Niedriger Blutdruck, Tachycardie, Palpitationen
- Übelkeit, Erbrechen

Unklare cardiovaskuläre Todesfälle bei Cannabisrauchern?

- **Bachs and Morland, 2001 Forensic Sci Int:** 6 akute cardiale Todesfälle bei jungen Männern
- **Franz and Frishman, 2016 Cardiol Rev: Marijuana Use and Cardiovascular Disease.** “Additionally, marijuana has been associated with triggering myocardial infarctions in young male patients. Smoking marijuana has been shown to increase the risk of MI onset by a factor of 4.8 for the 60 minutes after marijuana consumption, and to increase the annual risk of MI in the daily cannabis user from 1.5 to 3% per year.”
- **Rumalla et al. 2016, J Neurol Sci: Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: A population-based analysis of hospitalized patients in the United States** “Among younger adults, recreational marijuana use is independently associated with 17% increased likelihood of AIS hospitalization”

Vorgehensweise bei Einstellung mit Dronabinol

- Evtl. Kontaktaufnahme mit Krankenkasse vorab
- Suchtmittelrezept ausstellen
- Langsame Dosistitration

- Schmerztagebuch zur Dokumentation
- Ausstellen eines Patientenpasses

Rezeptieren von Cannabinoid-Präparaten

- SG: Dronabinol 250mg (zweihundertfünfzig Milligramm) I OP (eine Packung) magistraliter als ölige Lösung zu 10ml (zehn Milliliter) = 2,5%-ige Lösung (zweikommafünfprozentig)
- SG: Dronabinol 500mg (fünfhundert Milligramm) I OP (eine Packung) magistraliter als Kps. zu 2,5mg (zweikommafünf Milligramm) = 200 Stck. (zweihundert Stück)
- Nabilone 1mg I OP zu 28 Stck. magistraliter als Kps. zu 0,25mg = 112 Stck.

Bei Urlaubsreisen.....?

- **Schengen-Staaten:** Mitführen von Medikamenten für 30 Tage erlaubt (Originalrezept, Arztbrief, Reisepass).
- **andere Länder:** Auskünfte bei den jeweiligen diplomatischen Vertretungen / Botschaften der Länder.
- Nützliche Informationen auf www.urlaubsmedicus.de

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Ihre
Fragen?????



- Extinktion aversiver Erlebnisinhalte
- Merkfähigkeit, Gedächtniskonsolidierung

Dosierungsschema für orales Dronabinol

Appetitsteigerung, Spastik, chronischer Schmerz

| | |
|--------------------------|---|
| Anfangsdosis - niedrig | 2 x 1 gtt (2 x 0,83 mg)/d; ca. 60 min vor dem Essen (Mittag, Abend) |
| - hoch | 1 x 3 gtt oder 1 x 2,5 mg Kaps./d abends |
| Dosistitration - langsam | 2 gtt (1,66 mg) alle 1-3 Tage |
| - schnell | 3 gtt oder 2,5 mg Kaps. alle 1-3 Tage |
| Mittlere Wirkdosis | 5-20 (-30) mg/d |

Chemotherapie-induzierte Nausea/Emesis

| | |
|--------------------|---|
| Beginn | 5-10 mg (Obergrenze 5-7 mg/m ² KOF**) 2-3 h vor Chemotherapie sowie alle 4-6 h (3-4 Dosen) über 24 h |
| Dosistitration | Schrittweise Steigerung auf max. Einzeldosen von 10-15 mg/m ² KOF** |
| Mittlere Wirkdosis | 30 mg/m ² KOF** täglich |
| Max. Tagesdosis | 90 mg/m ² KOF** täglich |

*nur für die Indikation Appetitsteigerung, **KOF eines Erwachsenen ca. 1,72 m²

Dosierungsschema für Canemes®

Appetitsteigerung, Kachexie, chronischer Schmerz, Spastik

| | |
|----------------------|------------------------------|
| Startdosis – niedrig | 0,25 mg*, 1x tgl. |
| Startdosis - hoch | 0,5 mg*, 1x tgl . |
| Titration | 0.25 - 0.5 mg * alle 3 Tage |
| Mittlere Tagesdosis | 0.25 *– 2 mg /d, 1- 2 x tgl. |

Chemotherapie-induziertes Erbrechen, Übelkeit

| | |
|---------------------|--|
| Startdosis | 1 mg 12 h vor Chemotherapie |
| Titration | Schrittweise bis ca. 2-3 mg/d |
| Mittlere Tagesdosis | 2-4 mg/d (z. B. 3 x 1 mg oder 2 x 2 mg) |
| Maximaldosis | 6 mg/tgl. (3 x 2 mg) |

Sativex

| Tag | Anzahl der Sprühstöße am Morgen | Anzahl der Sprühstöße am Abend | Gesamtanzahl der Sprühstöße pro Tag |
|-----|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 0 | 1 | 1 |
| 2 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 0 | 2 | 2 |
| 4 | 0 | 2 | 2 |
| 5 | 1 | 2 | 3 |
| 6 | 1 | 3 | 4 |
| 7 | 1 | 4 | 5 |
| 8 | 2 | 4 | 6 |
| 9 | 2 | 5 | 7 |
| 10 | 3 | 5 | 8 |
| 11 | 3 | 6 | 9 |
| 12 | 4 | 6 | 10 |
| 13 | 4 | 7 | 11 |
| 14 | 5 | 7 | 12 |

1 Hub = 100µl,
2,7mg THC +2,5mg CBD

max. 12 Hub/die

Fallbeispiele

Fallbeispiel 1- Multiple Sklerose

- W, 56J, chron. progrediente MS seit 2000
- Spastik, Muskelsteifheit und Schmerzen
- Krampfartige, schmerzhafte spastische Attacken bis VAS 10
- Med.: Lioresal 3x25mg; Fluctine 20mg

- **Dronabinol Titration mit gtt: Beginn Juli 07**
- **derzeit Dronabinol Kps. 5mg 1-0-2**
- **Lioresal 3x 12,5 mg**
- **VAS 0, keine Attacken**

Fallbeispiel 2:

- Pat. , 47J., St. p. KMT mit chron. GvH-Reaktion
Entwicklung einer Sklerodermie mit Muskel-
und Gelenksschmerzen, Post-zoster Neuralgie
V/1+2

Schmerzfrei unter Lyrica 2 x 100mg

Dronabinol 10mg/die

Fallbeispiel 3: M. Crohn

- Männl., 37 J.
- M. Crohn seit 1995 diagnostiziert, St. p. Ileocecalresektion, dzt. 3 Stenosen im DüDarm
- Bisher: Salicylate, Cortison – keine ausreichende Besserung, Diarrhoen 5-7 x tgl., Schmerzattacken VAS 7, krampfartig
- Dronabinol 3 x 2,5 mg
- Stuhlfrequenz (1-2 x tgl., geformt), Schmerzattacken: VAS 3-4

Fallbeispiel 4: „Failed back surgery“

- Weibl., 43 Jahre
- Multiple WS - Op's, zuletzt PLIF 2005 L3-S1 bei Skoliose, Revision 2006, Pension seit 2004
- VAS 5-10, L4-S1
- Starke familiäre Belastungssituation
- bisher: Opiate, Antidepressiva, Antiepileptika etc. ohne Erfolg
- Dronabinol dzt. 2 x 5 gtt
- Besserung von Stimmung, Schlaf und Coping, VAS 5-7, Psychotherapie begonnen

Fallbeispiel 5: Chronic pelvic pain

- Endometriose, Chronic pelvic pain
- Mundidol 2 x 60 mg, Morapid 20mg b. Bed., Novalgin 3 x 1g, Saroten 75mg, Gabapentin 3 x 300mg, Schmerzen VAS 5-8
- Dronabinol dzt. 5 mg/tgl. (seit 2005)
Reduktion von Mundidol auf 2 x 40 mg,
Saroten 50mg, Cymbalta 60mg, fallweise
Novalgin (Periodenblutung)
Schmerzen bis VAS 5

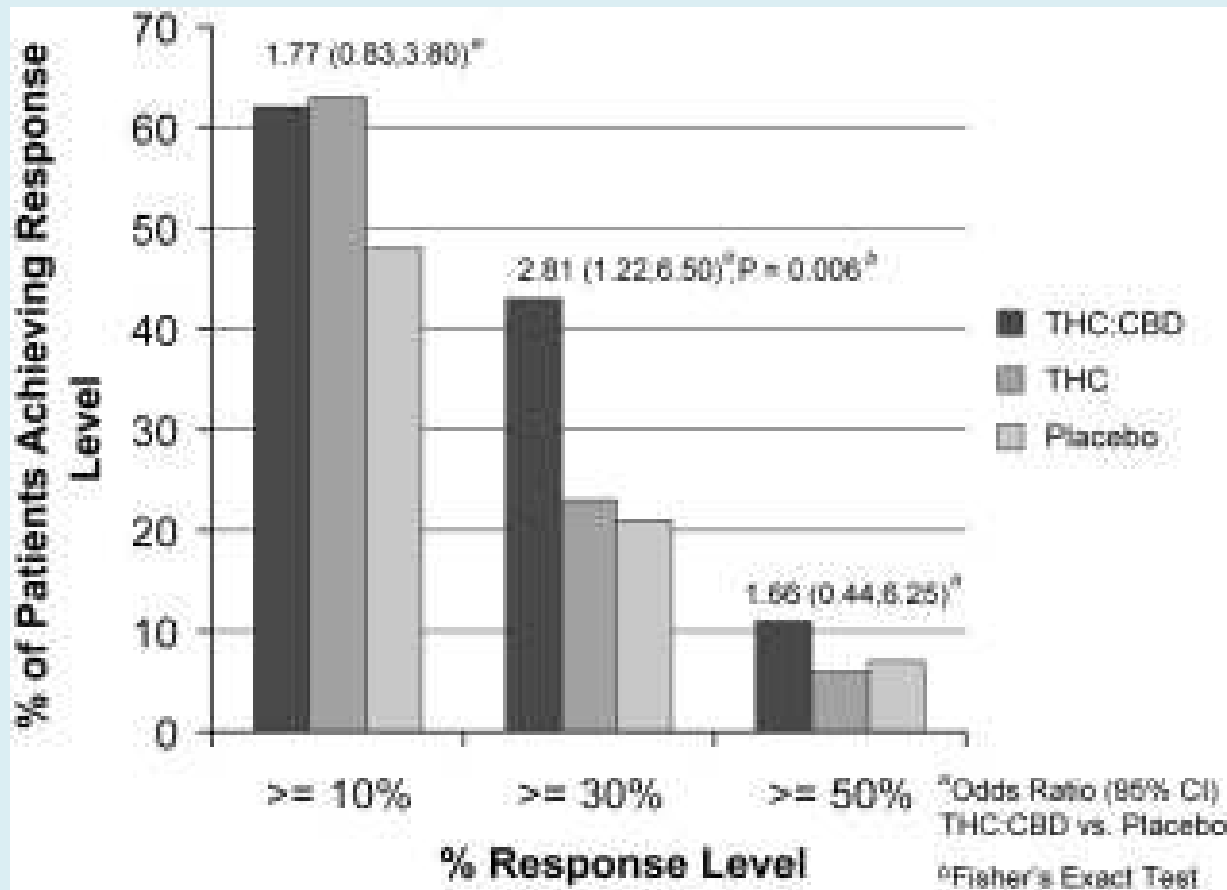
**Darf man Cannabinoide geben,
wenn der Patient schon Opiate
hat???**

Beim Tumorpatienten:

Cannabinoide potenziell sinnvolle Therapeutika innerhalb eines Gesamtkonzepts (Add-on)

- Gewichtszunahme unterschiedlich
- Verbesserung von Wohlbefinden und Appetit
- Antiemetisch
- Verbesserung der Schlafqualität
- Stimmungsaufhellend, besseres „Coping“
- Co-Analgetisch

Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled
Parallel-group study of the efficacy, safety and tolerability of
THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable
cancer pain



N = 177

Schmerz > VAS 4

Mehr als 271mg
Morphin/d

Kein Einfluss auf
Durchbruchschmerz

43% mehr als 30%

Verbesserung

Johnson et al., J Pain Symp Manage, in press

Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy

- 30 Patienten mit chronischen benignen Schmerzen unter Opioidtherapie
- **Phase I:** doppelblind, Placebo-kontrolliert, randomisiert, cross-over
Design: Dronabinol 10mg, 20mg oder Plazebo
Stündliche Bewertung von Schmerzintensität, Schmerzreduktion, schmerzbedingte Beeinträchtigung, Zufriedenheit, Stimmung, NW
- **Phase II:** open label, Titration von Dronabinol als add-on Medikation (konstante Opiatdosis)

Ergebnisse: signifikante Schmerzreduktion, reduzierte Beeinträchtigung, Zufriedenheit besser, NW dosisabhängig

Narang et al., J Pain 2008