

# Update Cannabisbasierte Therapie in der Praxis

Professor Dr. med. Matthias Karst, Hannover

## Zusammenfassung

Das Endocannabinoid-System ist bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen wesentlich beteiligt. Cannabis wird seit Jahrtausenden, cannabisbasierte Arzneimittel (CBA) seit einigen Jahrzehnten zur Behandlung verschiedener akuter und chronischer Beschwerden eingesetzt. Cannabinoide werden u. a. angewandt, um Schmerzen, Spastik, Schlafstörungen, Angstzustände, Übelkeit und Appetitlosigkeit zu lindern. Es besteht eine mäßige bis hohe Evidenz dafür, dass CBA bei einem Teil der Patienten mit chronischen Schmerzen zu einer wesentlichen Schmerzreduktion sowie zu einer Verbesserung der physikalischen Funktion und der Schlafqualität beitragen können. Die schmerzlindernde Wirkung scheint weitgehend unabhängig von der Schmerzursache zu sein. Dabei regulieren CBA vorzugsweise die stressassoziierte Schmerzverarbeitung. Innerhalb eines niedrigen Dosierkorridors können CBA in der Regel sicher eingesetzt werden.

Diese Fortbildung bietet einen Überblick über die neurobiologischen Wirkmechanismen, die rechtlichen Rahmenbedingungen und die klinische Evidenz zur medizinischen Anwendung von Cannabispräparaten. Dabei werden v. a. die Indikationen chronische Schmerzen und Spastik berücksichtigt.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ wichtige neurobiologische und pharmakologische Aspekte von cannabisbasierten Arzneimitteln (CBA),
- ✓ die gesetzlichen Rahmenbedingungen der Verwendung von CBA,
- ✓ Vorteile und Nebenwirkungen von CBA,
- ✓ Prinzipien der rationalen CBA-Therapie.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Videovortrag und zusätzlich als PDF zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

## Fortbildungspartner

Hormosan Pharma GmbH



**EINLEITUNG**

Cannabis ist eine Gattung der Hanfgewächse, die pharmakologisch wirksame Bestandteile enthalten. Zu diesen Wirkstoffen gehören insbesondere die Cannabinoide Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Als Cannabinoide werden Wirkstoffe bezeichnet, die auf das Endocannabinoid-System (ECS) einwirken. Cannabinoide können entsprechend ihrer Herkunft in Endocannabinoide (vom Körper gebildet), (teil)synthetische Cannabinoide (im Labor synthetisiert) und Phytocannabinoide (aus Pflanzen gewonnen) eingeteilt werden [1]. THC und CBD gelten als die wichtigsten pharmakologisch aktiven Phytocannabinoide. Sowohl die psychoaktiven als auch die analgetischen Effekte von THC werden auf die Interaktionen mit den Cannabinoid-Rezeptoren zurückgeführt [2]. Die antiepileptischen, anxiolytischen und antiinflammatorischen Wirkungen von CBD werden dagegen eher auf die indirekte Beeinflussung der Cannabinoid-Rezeptoren über die Verlangsamung des Abbaus der Endocannabinoide zurückgeführt [3,4]. Cannabis wird bereits seit Jahrtausenden zur Behandlung diverser akuter und chronischer Beschwerden eingesetzt. Es wird u. a. zur Linderung von Schmerzen, Spastik, Schlafstörungen, Angstzuständen, Übelkeit und Appetitlosigkeit angewandt [5]. Seitdem das Gesetz „Cannabis als Medizin“ im März 2017 in Kraft getreten ist, ist die Anzahl der Verordnungen stetig gestiegen, zuletzt von 340.000 im Jahr 2020 auf 372.000 im Jahr 2021, was auf die medizinische Bedeutung dieser Arzneimittelgruppe hinweist. Gleichzeitig besteht, auch aufgrund der bisher vergleichsweise begrenzten Evidenzlage, eine weitreichende Unsicherheit hinsichtlich ihrer rationalen medizinischen Anwendung [5].

**CANNABINOIDE IN DER AKTUELLEN VERSORGUNGSREALITÄT**

Das in 2017 in Kraft getretene „Cannabis als Medizin“-Gesetz wurde am 16.03.2023 vom Gemeinsamen Bundesausschuss durch einen Beschluss zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie über Cannabisarzneimittel modifiziert. Demnach dürfen

| Erkrankung bzw. Symptomatik        | Fallzahl gesamt | Anteil in % aller Fälle (16.809) |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| Schmerz                            | 12.842          | 76,4                             |
| Neubildung                         | 2434            | 14,5                             |
| Spastik                            | 1607            | 9,6                              |
| Anorexie/Wasting                   | 852             | 5,1                              |
| Multiple Sklerose                  | 989             | 5,9                              |
| Übelkeit/Erbrechen                 | 376             | 2,2                              |
| Depression                         | 471             | 2,8                              |
| Migräne                            | 332             | 2,0                              |
| ADHS                               | 163             | 1,0                              |
| Appetitmangel/Inappetenz           | 198             | 1,2                              |
| Darmkrankheit, entzündlich         | 182             | 1,1                              |
| Epilepsie                          | 157             | 0,9                              |
| Tic-Störung inkl. Tourette-Syndrom | 105             | 0,6                              |
| Restless-Legs-Syndrom              | 165             | 1,0                              |
| Insomnie/Schlafstörung             | 150             | 0,9                              |
| Cluster-Kopfschmerz                | 99              | 0,6                              |

**Tabelle 1**  
Indikationen für den Einsatz von Cannabinoiden in der Versorgungsrealität; Daten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte; adaptiert nach [6]

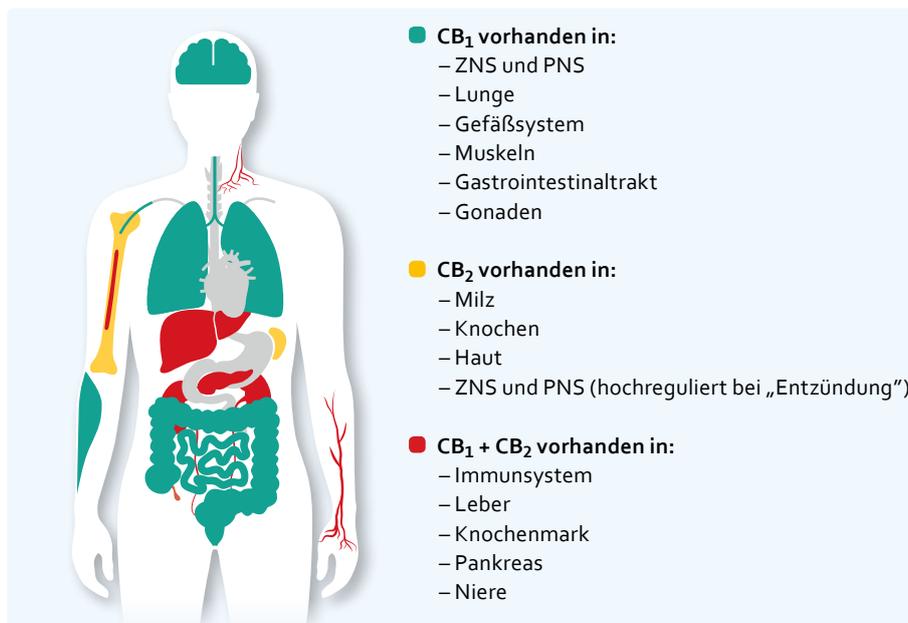
Abkürzung  
ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Cannabisblüten und Cannabisextrakte, die nicht als Fertigarzneimittel zugelassen sind, verordnet werden. Allerdings ist zuvor zu prüfen, ob andere cannabishaltige Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen, die zur Behandlung geeignet sind. Seit dem 1. April 2024 können cannabishaltige Arzneimittel auf einem Standardrezept verordnet werden. In Bezug auf die Kostenübernahme durch die Krankenkassen gilt aktuell noch der Genehmigungsvorbehalt, außer für Nabiximols und Nabilon innerhalb ihrer jeweiligen Indikation. Ein aktueller G-BA Beschluss sieht allerdings vor, für bestimmte Arztgruppen (u. a. Allgemeinmediziner, Ärzte mit Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie) den Genehmigungsvorbehalt abzuschaffen. Jedoch setzt erst eine Veröffentlichung im Bundesanzeiger diesen Beschluss in Kraft.

Die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) initiierte Begleiterhebung von Cannabisverordnungen zeigt, dass Schmerzen mit 76,4 % der Verschreibungen die führende Indikation für den Einsatz von Cannabinoiden darstellen, gefolgt von Neoplasien (14,5 %) und Spastik (9,6 %) (■ **Tab. 1**) [6]. In der überwiegenden Mehrzahl der schmerzbedingten Verordnungen lauten die Diagnosen gemäß der 10. Version der International Classification of Diseases (ICD-10): „Anderorts nichtklassifizierbarer Schmerz“, „Somatoforme Störungen“ und „Chronische Schmerzstörungen mit somatischen und psychischen Faktoren“ [7].

## ENDOCANNABINOID-SYSTEM UND SCHMERZREGULATION

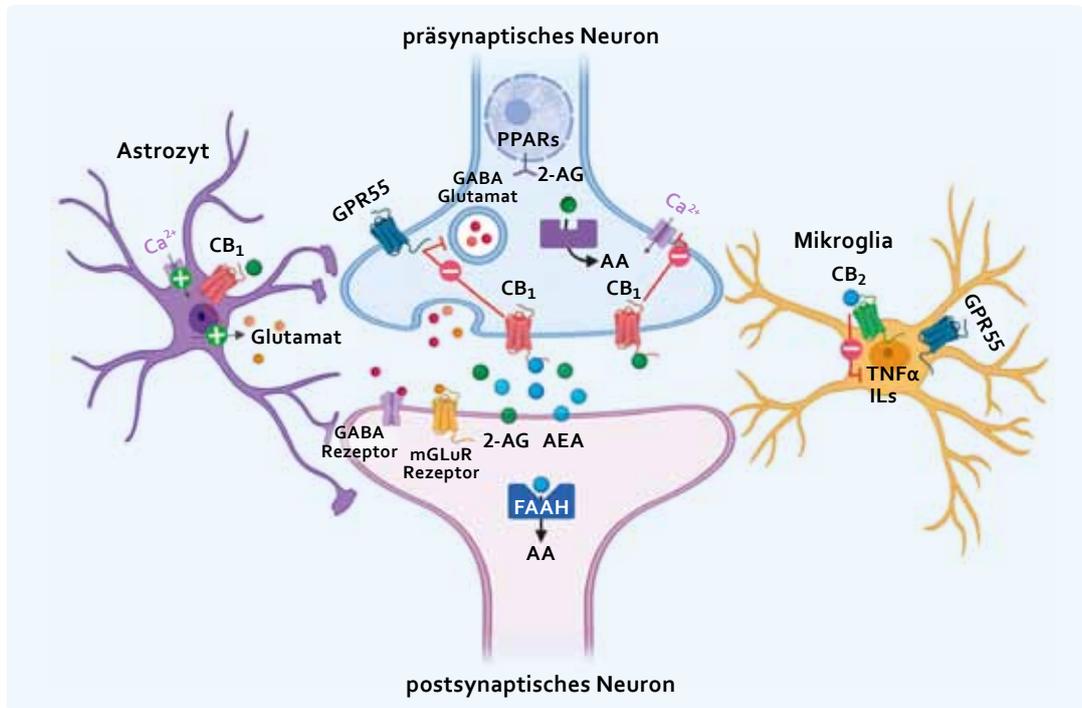
Das Endocannabinoid-System (ECS) ist neben dem Opioid-System eine wichtige Säule der Schmerzregulation und der endogenen Schmerzkontrolle. Es kann im Wesentlichen durch drei Hauptkomponenten definiert werden: die Liganden (Endocannabinoide [EC]), die dazugehörigen Rezeptoren (Cannabinoid-Rezeptoren) und die Enzyme, die für die Synthese und den Abbau dieser Liganden zuständig sind [5]. Die wichtigsten Vertreter der EC sind Anandamid (AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG). Die Rezeptoren werden durch die Cannabinoid-Rezeptoren Typ 1 und Typ 2 (CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>) repräsentiert; diese sind in zahlreichen Organsystemen vorzufinden (■ **Abb. 1**) [5].



EC werden über enzymatische Prozesse aus Phospholipid-Vorstufen in der Zellmembran „on demand“ synthetisiert. Ihre kurze Wirkdauer erklärt sich aus dem raschen hydrolytischen Abbau durch die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH), die AEA metabolisiert, und durch die Monoacylglycerol-Lipase (MAGL), die 2-AG zu Arachidonsäure abbaut (■ **Abb. 2**) [5]. Als retrograde Messenger, die an den

**Für aktuellste Informationen wird empfohlen, die Homepages von Bundesanzeiger und G-BA als Quellen zu nutzen.**

**Abbildung 1**  
Verteilung von CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren im Körper; adaptiert [5]  
Abkürzungen  
CB = Cannabinoidrezeptoren  
PNS = peripheres Nervensystem  
ZNS = zentrales Nervensystem



**Abbildung 2**

Schematische Darstellung des endocannabinoiden Systems im Gehirn. Mögliche Lokalisierung von endocannabinoiden Rezeptoren im Nerven- und Gliazellsystem. Enzyme, die an der Endocannabinoid-Biosynthese und dem -Abbau beteiligt sind, werden sowohl in präsynaptischen als auch in postsynaptischen Neuronen gefunden. 2-AG (grün) und AEA (blau) werden bei Bedarf aus Phospholipiden synthetisiert. Die Aktivierung von präsynaptischen CB<sub>1</sub>-Rezeptoren moduliert negativ den Calciumeinstrom in die Zelle und die Freisetzung von GABA- und Glutamatneurotransmittern in GABAergen und glutamatergen Neuronen. Die Stimulation von CB<sub>1</sub> in Astroglia hingegen moduliert positiv den Calciumeinstrom und die Glutamatfreisetzung. Die Aktivierung von CB<sub>2</sub> in Mikroglia beeinflusst negativ die Freisetzung von TNF $\alpha$  und Interleukinen, adaptiert nach [14]

**Abkürzungen**

- AA = Arachidonsäure
- 2-AG = 2-Arachidonylglycerol
- AEA = Anandamid
- PPARs = Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
- FAAH = Fettsäureamid-Hydrolase
- MAGL = Monoacylglycerol-Lipase
- mGluR = metabotrope Glutamatrezeptoren
- ILs = Interleukine
- TNF $\alpha$  = Tumornekrosefaktor- $\alpha$

präsynaptisch gelegenen CB<sub>1</sub> agonistisch wirken, können EC die Neurotransmission hemmen. Dies trifft gleichermaßen für aktivierende (glutamaterge) als auch für hemmende (GABAerge) Übertragungen zu. Aus diesem Grund hat man die Aktivität des ECS auch als „Fine-Tuning“ des Nervensystems bezeichnet [8]. Diese Funktion wird auch durch die Interaktion des ECS mit der Mikroglia im ZNS deutlich, einer Zellart, die wichtige Aufgaben in der Regulation und Anpassung der Nervenzellen übernimmt [9]. Über Interaktionen des ECS mit den Mitochondrien werden darüber hinaus wichtige Funktionen im Energiestoffwechsel der Zellen erfüllt [10]. Im Fall eines anhaltenden nozizeptiven Inputs aus der Peripherie, wie er z. B. infolge einer Nervenschädigung entstehen kann, kommt es zu einer entzündlichen Aktivierung von Nervenzellen und Mikroglia im Hinterhorn des Rückenmarkes. Im Sinne einer Gegenregulation werden CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren vermehrt gebildet, gleichzeitig verstärkt sich die Aktivität der Inaktivierungsmechanismen im ECS. Wenn auf Dauer die pronozizeptiven und entzündlichen Prozesse überwiegen, kommt es insgesamt zu einer Reduktion der EC-Aktivität. Daraus resultiert die Zunahme der glutamatergen Übertragung im sensorischen System und der proinflammatorischen Aktivität der Mikroglia bei geringerer Aktivität der zentralen Schmerzabwehr [9, 11]. Das ECS scheint darüber hinaus regulierend an der zentralen Stressverarbeitung beteiligt zu sein [12, 13].

**WIRKMECHANISMEN DER PHYTOCANNABINOIDE**

Unter den >500 Substanzen, die die Cannabispflanze enthält, werden >100 als Phytocannabinoiden eingeordnet. THC und CBD sind die mit Abstand am besten erforschten Wirkstoffe der Cannabispflanze. THC ist ein CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoragonist und kann damit die glutamaterge Aktivität im nozizeptiven System reduzieren. THC moduliert die „transient receptor potential“- (TRP-)Kanäle wie TRP-Melastatin-8 (TRPM8) und TRP-Ankyrin-1 (TRPA1); es weist zudem eine geringe Inhibition der Cyclooxygenase-2 (COX-2) auf. Somit kann THC auch anti-neuropathische und antientzündliche Wirkungen aufweisen [11, 15]. CBD entfaltet seine Wirkung dagegen über eine Steigerung des AEA-Tonus, die Inhibition von FAAH und über den Antagonismus am „transient receptor potential cation channel subfamily V member 1“- (TRPV1-)Kanal [11]. Die Kombination von THC und CBD und anderen Phytocannabinoiden weist eine synergistische Wirkung auf.

Die cannabimimetischen Nebenwirkungen von THC können dabei reduziert werden [11, 16]. Andere Phytocannabinoide und weitere Inhaltsstoffe der Cannabispflanze (insbesondere Terpene und Flavonoide) können ebenfalls synergistische Effekte aufweisen, die zu einer verstärkten analgetischen Wirkung bei gleichzeitiger Senkung von Nebenwirkungen führen können (sog. „Entourage-Effekt“) [5, 9]. Die höchste Bioverfügbarkeit weist die inhalative Aufnahme von THC auf (z. B. nach Erhitzen getrockneter Cannabisblüten), die Bioverfügbarkeit beträgt für beide Wirkstoffe etwa 15 bis 25 %, die maximale Plasmakonzentration wird hierbei nach ca. zwei bis acht Minuten erreicht [9]. Die orale Bioverfügbarkeit von THC beträgt hingegen lediglich 5 bis 12 % [9].

### CHRONISCHER STRESS – CHRONISCHER SCHMERZ

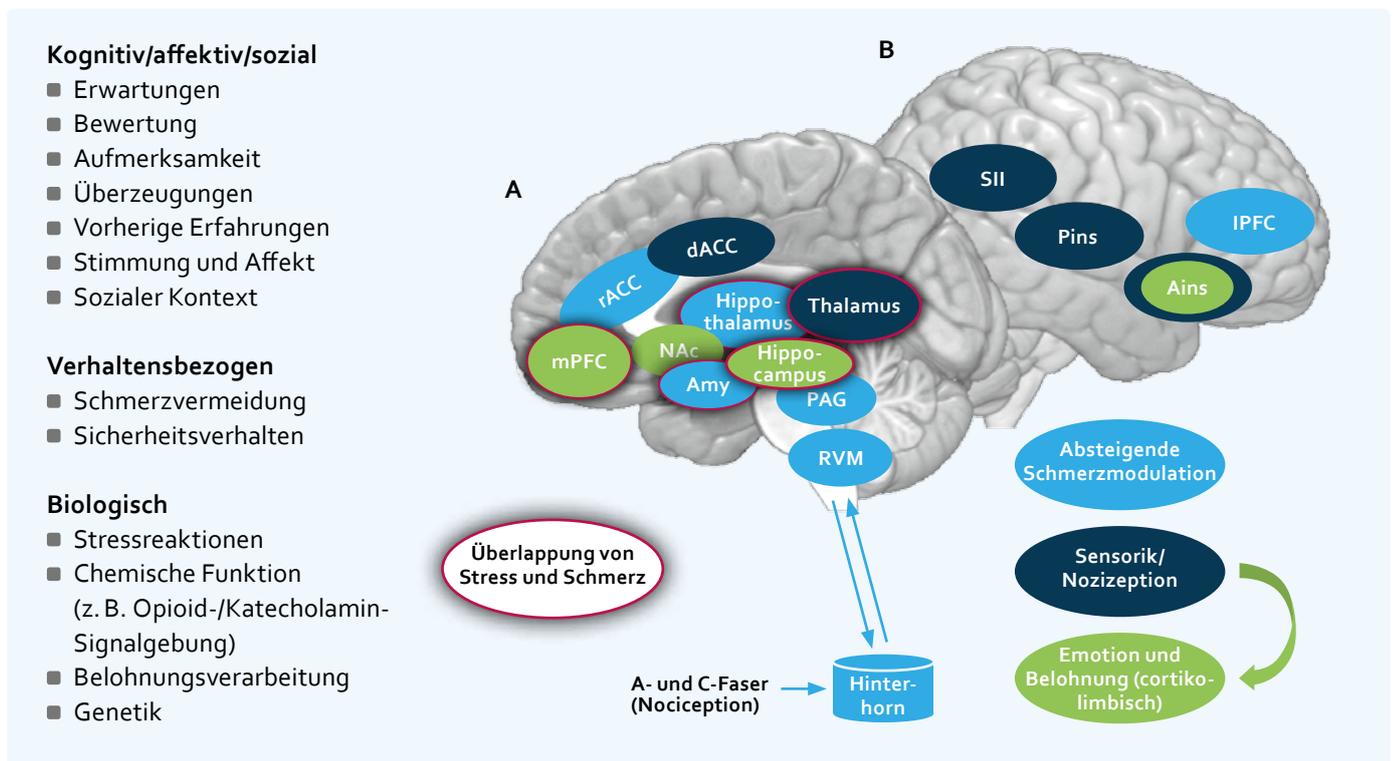
Schmerz ist ein komplexes Phänomen, für das nicht nur rein sensorische Wahrnehmungen, sondern auch das emotionale Erleben bedeutsam sind [17]. Schmerz und Stress sind auf mehreren physiologischen und psychologischen Ebenen eng miteinander verknüpft, dies gilt insbesondere für chronische Schmerzen [18]. Sowohl Schmerz als auch Stress werden durch psychosoziale Faktoren beeinflusst, dazu gehören z. B. Überzeugungen, Lebensziele und Ängste [18]. Die Gehirnregionen und -netzwerke, die für die Verarbeitung von chronischen Schmerzen und die Stressregulation zuständig sind, weisen eine erhebliche Überschneidung auf. Dazu gehören v. a. Areale in der Amygdala, im Hippocampus und im medialen präfrontalen Kortex (mPFC) (● **Abb. 3**) [19]. Stress steigert die erlebte Schmerzbelastung.

### Abbildung 3

Zerebrale Schmerz- und Stressmodulation. A) Faktoren mit Einfluss auf das Schmerzempfinden; B) die wichtigsten Hirnareale/Netzwerke, die an (chronischen) Schmerzen beteiligt sind. Gehirnareale, die sowohl an der Schmerz- als auch an der Stressverarbeitung beteiligt sind, wurden rot hervorgehoben; adaptiert nach [18]

Abkürzungen

- Ains = anteriore Insula
- Amy = Amygdala
- dACC = dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
- IPFC = inferolateraler präfrontaler Kortex
- mPFC = medialer präfrontaler Kortex
- NAc = Nucleus accumbens
- PAG = periaquäduktales Grau
- Pins = posteriore Insula
- RVM = rostrale ventromediale Medulla
- ACC = rostraler anteriorer cingulärer Kortex
- SII = sekundärer somatosensorischer Kortex



Dieser Prozess wird mitunter auch als stressinduzierte Hyperalgesie bezeichnet. Die an der Schmerz- und Stressverarbeitung beteiligten Gehirnareale sind dicht mit Cannabinoid-Rezeptoren versehen [20]. Das ECS scheint somit entscheidend an der kognitiven und affektiven Schmerzverarbeitung beteiligt zu sein. Dieser regulierende Einfluss auf die affektive Schmerzkomponente, der durch Standardanalgetika nicht ausreichend adressiert wird, könnte durch die Gabe von CBA günstig beeinflusst werden [5]. Hierfür sprechen sowohl klinische als auch experimentelle Daten, die zeigen, dass CBA weniger die Schmerzintensität, sondern vielmehr den Schmerzaffekt verändern [21, 22].

**EVIDENZLAGE FÜR CANNABISBASIERTE ARZNEIMITTEL BEI CHRONISCHEN SCHMERZEN**

Um Studienergebnisse zur Cannabinoid-Therapie besser einordnen zu können, werden an dieser Stelle einige methodische Aspekte zur evidenzbasierten Medizin (EBM) diskutiert. Als „Königsweg“ zum klinischen Wirksamkeitsnachweis gelten randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Allerdings stellt es ein stark verkürztes Verständnis von EBM dar, wenn man nur Ergebnisse aus RCT in die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Therapieverfahrens berücksichtigt und andere Erkenntnisquellen, wie z. B. Daten aus Beobachtungsstudien oder pharmakoepidemiologischen Untersuchungen, ausklammert, wie es teilweise in der Diskussion um den Wirksamkeitsnachweis von CBA geschieht [23]. Die Ergebnisse einer Vielzahl von RCT können in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (SRMA) zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet werden. Allerdings limitieren verschiedene Faktoren die Aussagekraft solcher SRMA. Die hohe Heterogenität zwischen den RCT hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien, der verwendeten Darreichungsformen der CBA und der Auswahl von Outcome-Parametern erschwert die Synthese der Studienergebnisse [5, 24, 25]. Zudem kann nicht grundsätzlich von einer Generalisierbarkeit der Ergebnisse von RCT (interne Validität), also die Übertragbarkeit der Resultate auf die reale Patientenversorgung (externe Validität), ausgegangen werden, da standardisierte und kontrollierte Studienbedingungen oftmals die klinische Versorgungsrealität unzureichend abbilden. Hinzu kommt die Tatsache, dass Probanden für RCT meist hochselektiert sind, keine Begleiterkrankungen und wenig oder keine Komedikation aufweisen. Reale Patientenkollektive hingegen, insbesondere solche mit chronischen Schmerzen, zeichnen sich oft durch Multimorbidität und Polypharmazie aus.

Eine 2010 begonnene [8] und 2019 ergänzte [24] Auswahl von 13 SRMA zur Wirksamkeit von CBA bei chronischen Schmerzen, die zusammen 47 RCT mit insgesamt 4271 Patienten mit chronischen Schmerzen einschließen, ergibt hinsichtlich Wirksamkeitsnachweis für CBA ein gemischtes Bild (● Tab. 2). Sechs Übersichtsarbeiten weisen auf einen positiven Effekt bei geringer bis moderater Qualität der verfügbaren Evidenz hin [26–31]. Vier SRMA kommen zu keinem eindeutigen Ergebnis und sehen einen Wirksamkeitsnachweis allenfalls für neuropathische Schmerzen und

**WIRKSAMKEITSNACHWEIS**

| Ja (bei moderater Qualität der Evidenz)  | Möglicherweise, v. a. bei neuropathischen Schmerzen und Multipler Sklerose  | Nein oder Beurteilung nicht möglich   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Whiting et al. 2015 [26]</li> <li>● National Academies of Science 2017 [27]</li> <li>● Andreae et al. 2015 [28]</li> <li>● Meng et al. 2017 [29]</li> <li>● Allan et al. 2018 [30]</li> <li>● Lynch et al. 2015 [31]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Aviram et al. 2017 [32]</li> <li>● Nugent et al. 2017 [33]</li> <li>● Häuser et al. 2017 [34]</li> <li>● Stockings et al. 2018 [35]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fitzcharles et al 2016 [36]</li> <li>● Mücke et al. 2018 [37]</li> <li>● Mücke et al. 2018 [38]</li> </ul> |

**Tabelle 2**  
Auswahl von Metaanalysen auf Basis von RCT zur cannabisbasierten Therapie chronischer Schmerzen; zusammengefasst nach [8, 24]

Beschwerden, die mit Multipler Sklerose (MS) assoziiert sind [32–35]. Zwei SRMA sehen den Wirksamkeitsnachweis bei Schmerzen im Zusammenhang mit Nervenschäden, rheumatoider Arthritis, Arthrose oder chronischem Rückenschmerz als nicht erbracht, und eine SRMA konnte anhand der vorliegenden Daten in Bezug auf palliativmedizinische Beschwerden nicht zu einem abschließenden Urteil gelangen [36–38]. Entsprechend fällt die Varianz der „number needed to treat for benefit“ (NNTB) mit zwei bis 24 recht hoch aus. Als grundsätzliche methodische Limitation muss berücksichtigt werden, dass die überwiegende Mehrheit der zugrunde gelegten Originalarbeiten als primären Outcome-Parameter die Schmerzintensität gewählt haben, im Gegensatz zu dem affektiv-motivationalen Schmerzaspekt, der

insbesondere durch CBA adressiert wird [21]. Zudem wurden weitere wichtige, eng mit chronischen Schmerzen assoziierte Endpunkte in Metaanalysen häufig nicht mitberücksichtigt. Dazu gehören z. B. die körperliche Funktion und die Schlafqualität. In einem SRMA, der 2021 im British Medical Journal publiziert worden ist, zeigten Wang et al., dass die Anwendung von oralen CBA bei chronischen Schmerzen nicht nur mit einer etwa 20%igen Chance auf eine Schmerzlinderung um  $\geq 30\%$  verbunden ist, sondern auch eine Verbesserung der körperlichen Funktion und der Schlafqualität bewirken kann [39]. Dabei konnten diese Effekte unabhängig von der Schmerzart (neuropathischer Schmerz vs. nicht neuropathischer Schmerz, Tumorschmerz vs. Nichttumorschmerz) beobachtet werden [39]. Die Autoren folgern, dass insbesondere bei Versagen der Standardtherapie ein Versuch mit nicht inhalativen CBA unternommen werden kann [40]. Ein SRMA von Bialas et al., in dem Daten von ca. 2500 Patienten eingeflossen sind, erweitert das anhand von RCT gewonnene Wissen um die Cannabistherapie, indem Langzeitbeobachtungsstudien zu CBA (überwiegend inhalative Anwendung) untersucht worden sind [41]. Hier zeigten sich hochsignifikante Verbesserungen in Bezug auf Schmerzintensität, Funktion, Schlafqualität, Depression, Angst und allgemeine Lebensqualität. Zudem konnten 16,2 % der Patienten unter der CBA-Therapie ihre Opioidmedikation beenden [41].

## CANNABINOIDE IN DER BEHANDLUNG VON SPASTIK

Das Arzneimittel Nabiximols ist ein Mundspray, das ein THC- und CBD-Extrakt enthält. Nabiximols ist in Deutschland seit 2011 für die Therapie von spastischen Beschwerden bei MS zugelassen. Voraussetzung für den Einsatz ist das Fehlen eines ausreichenden Ansprechens auf Standardmedikamente wie Tizanidin und Baclofen sowie ein Ansprechen auf Nabiximols im Rahmen eines individuellen Therapieversuches [42]. Die Zulassung erfolgte auf Grundlage der von Novotna et al. publizierten RCT, die 572 Patienten einschloss, von denen 272 (47,6 %) eine Linderung spastischer Beschwerden um  $\geq 20\%$  erreichte [43]. In einer retrospektiven Auswertung von Patti und Kollegen, die sich mit den Therapieeffekten von Nabiximols bei insgesamt 1432 Patienten mit MS befasste, wurde eine signifikante Reduktion der Spastikbeschwerden von 70,5 % der Teilnehmer berichtet. Ein Teil gab zudem eine Verbesserung von Blasenstörungen, Schmerz, Schlaf, Myoklonien und Stimmung an, darunter auch solche Patienten, die in Bezug auf die Spastik nicht angesprochen hatten [44].

## ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Bislang liegt vergleichsweise wenig Evidenz zu den potenziellen Nebenwirkungen medizinisch eingesetzter Cannabinoide vor. Zu den typischen dosisabhängigen Nebenwirkungen zählen [6]

- Müdigkeit,
- Schwindel,
- Mundtrockenheit,
- Beeinflussung von Gedächtnisfunktionen und Emotion,
- Gewichtszunahme,
- motorische Beeinträchtigungen,
- Tachykardie und
- Hypotonie.

In einer aktuellen Metaanalyse, die auch eine nennenswerte Zahl von Langzeituntersuchungen miteinschloss, geben Zeraatkar und Kollegen eine Prävalenz unerwünschter Wirkungen von etwa 26 % an [45]. Es handelt sich dabei zumeist um leichte und selbstlimitierende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, leichte

kognitive Einschränkungen und Schläfrigkeit. Schwere Nebenwirkungen wie z. B. Synkopen oder Blutdruckabfall, zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen, deutliche kognitive Einschränkungen, Unfälle und Verletzungen sowie Abhängigkeit und Entzugerscheinungen sind selten und kommen zusammen bei <1 von 20 Behandelten vor [45]. Unter Vorbehalt der sehr geringen Evidenzlage wurde darauf hingewiesen, dass andere pharmakologische Behandlungen für chronische Schmerzen, wie Gabapentinoide, Antidepressiva und Opioide, mit mehr und schwerwiegenderen unerwünschten Ereignissen verbunden sein könnten [45]. Die wahrscheinlich opioidsparenden Effekte von CBA können helfen, Opioidrisiken zu reduzieren [46, 47]. Somit können CBA ggf. auch als sogenannte „harm reduction agents“ (Maßnahmen zur Schadensminimierung) wertvoll sein. Das vermutlich vergleichsweise günstige Sicherheitsprofil von CBA spiegelt sich auch in einigen pharmakoepidemiologischen Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit von Cannabinoiden und anderen Substanzen wider. In Bezug auf die Exzessmortalität beträgt die Hazard Ratio (HR) für Cannabinoide etwa 1,14 [48], wobei hier nur der nicht medizinische Cannabisgebrauch untersucht worden ist [49]. Diese Zahl entspricht etwa der HR, mit der der chronische Schmerz selbst verbunden ist. Für die Gruppe der Opioide wurde insgesamt eine HR für Mortalität von 1,58 [50], für das dual wirksame Tramadol sogar eine HR von 1,88 errechnet [51]. Für das Nichtopioid-Analgetikum Diclofenac wurden HR-Werte von 1,89 in Bezug auf die Übersterblichkeit infolge gastrointestinaler Nebenwirkungen und 1,59 durch kardiovaskuläre Ereignisse kalkuliert [52].

Bei Kindern und Jugendlichen, die eine individuelle oder familiäre Veranlagung zur Schizophrenie und zu anderen Psychosen aufweisen, können THC-haltige Cannabisprodukte das Risiko für eine Psychose erhöhen [53]. Daher sollten CBA bei dieser Gruppe in der Regel nicht eingesetzt werden. In Deutschland besteht eine absolute Kontraindikation für Personen <18 Jahren, international für Personen <21 Jahren. Ein Einsatz bei Personen <25 Jahren wird nicht empfohlen, und die Indikation sollte sehr streng gestellt werden. Der Einsatz ist jedoch möglich, wenn das zu lindernde Leid eindeutig gegenüber dem Risiko für das Auftreten einer relevanten Nebenwirkung überwiegt. Schwangerschaft und Stillzeit sowie schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen absolute Kontraindikationen dar. Grundsätzlich kann das Rauchen von Cannabisblüten auch zu bronchialen Schäden führen. Das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder das Bronchialkarzinom scheint geringer zu sein als beim Rauchen von Tabak [54]. Falls nur durch die inhalative Anwendung ein Therapieerfolg erreicht werden kann, wird die Vaporisation empfohlen, da dabei weniger toxische Verbrennungsprodukte anfallen im Vergleich zum Rauchen.

### RECHTLICHE RAHMENBEDINGUNGEN

Das Gesetz „Cannabis als Medizin“ (§ 31, Absatz 6, SGB V) hat seit März 2017 die Verordnung von Cannabinoiden geregelt. Demnach konnten Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung THC-haltige Cannabinoide zulasten der Krankenkassen erhalten, wenn allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistungen nicht zur Verfügung stehen oder nach der begründeten Einschätzung des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes des Versicherten nicht zur Anwendung kommen können und eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht. Mit Beschluss vom 16.03.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dieses Vorgehen im Wesentlichen übernommen [55]. Die verschreibenden Ärzte sind verpflichtet, bei einer Therapie mit CBA „die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb der ersten drei Monate engmaschig und anschließend in regelmäßigen Abständen zu beurteilen“ [55].

**Für aktuellste Informationen zum Genehmigungsverbehalt bzgl. der Kostenübernahme durch die Krankenkassen wird empfohlen, die Homepages von Bundesanzeiger und G-BA als Quelle zu verwenden.**

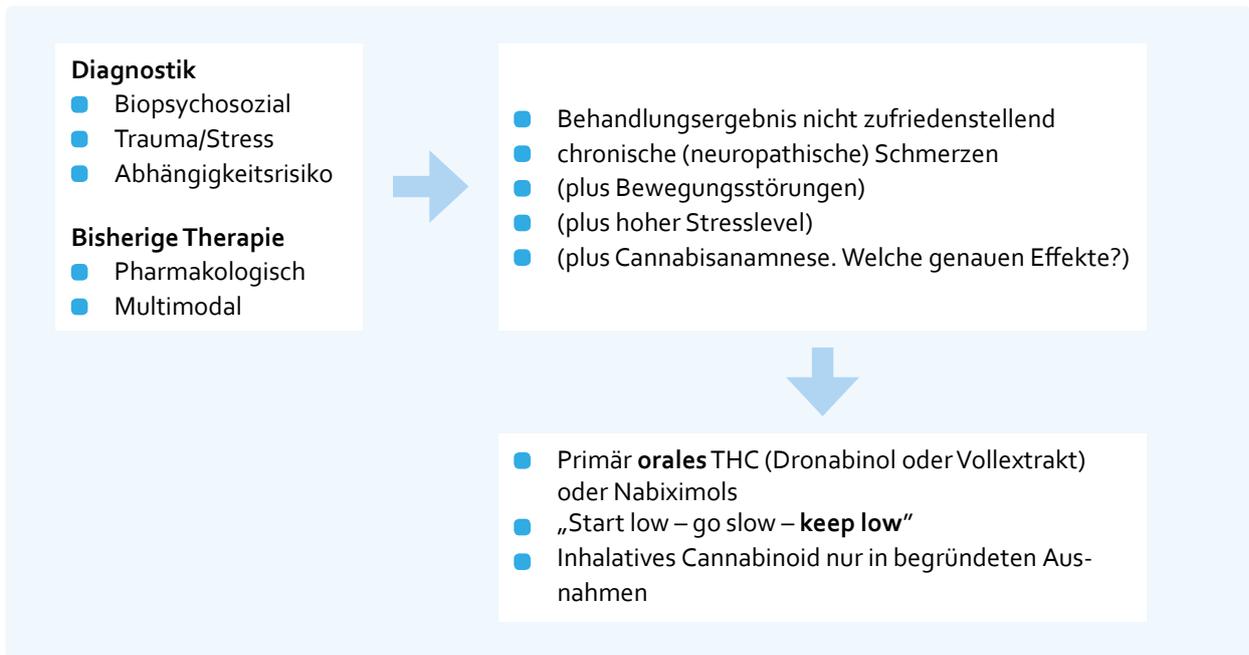
| PRODUKT   | INHALT   | ANWENDUNGSFORM UND DOSIERUNG  | INDIKATION  | STATUS                                |
|---|--|---|---|---------------------------------------|
| <b>Nabiximols (Dickextrakt aus Cannabis sativa)</b>             | THC/CBD (+ Terpene, Flavonoide), Sublinguales Mundspray, 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Sprühstoß     | THC/CBD, Start mit 1 Sprühstoß, maximal 12 Sprühstöße/Tag   | Spastik-Beschwerden bei MS nach Versagen anderer Muskelrelaxantien                              | Fertigarzneimittel                    |
| <b>Nabilon</b>  | THC-Analogen, Kapseln von mit jeweils 1 mg, 1 mg ist wirkäquivalent zu etwa 7,5 mg THC               | Start mit 1 bis 2 mg oral, maximal 6 Kapseln/Tag  | Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung              | Fertigarzneimittel (Betäubungsmittel) |
| <b>Cannabidiol</b>  | CBD, Lösung  | Start mit 2,5 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich, maximal 20 mg/kg/Tag   | Adjuvante Behandlung ab 2 Jahren bei Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom, Tuberoöse Sklerose | Fertigarzneimittel                    |
| <b>Cannabis-Voll-extrakte unterschiedlicher Zusammensetzung</b> | THC/CBD-Extrakte (+ Terpene, Flavonoide), ölige Lösung   | Start mit 1–2,5 mg THC (+ 1 – 5 mg CBD) oral, maximale Tagesdosis für THC 40 mg (mit CBD-Zusatz)  | Keine Festlegung (Gesetz „Cannabis als Medizin“)  | Rezepturarzneimittel                  |
| <b>Dronabinol</b>   | THC, ölige Lösung mit 25 mg/ml   | Start mit 1 bis 2 mg THC oral, maximale Tagesdosis bis 15 mg (ohne CBD-Zusatz)  | Keine Festlegung (Gesetz „Cannabis als Medizin“)  | Rezepturarzneimittel                  |
| <b>Cannabisblüten</b>   | Getrocknete Cannabisblüten unterschiedlicher Chemovare (THC-Gehalt bis 26 %, CBD-Gehalt bis zu 12 %) | Start mit 25 bis 75 mg per inhalationem ein- oder mehrmals täglich, in der Regel nicht >1 g/Tag, Sedierung unter Indica- stärker als unter Sativasorten | Keine Festlegung (Gesetz „Cannabis als Medizin“)  | Rezepturarzneimittel                  |

## PRAKTISCHE ANWENDUNG

Neben Cannabisblüten können Cannabisblütenextrakte (Dronabinol, Vollextrakte) und Fertigarzneimittel (THC/CBD-Mundspray Nabiximols, Nabilon) verschrieben werden (● **Tab. 3**). Der G-BA-Beschluss regelt nur CBA, deren THC-Gehalt bei mindestens 0,2 Prozent liegt, und nur diese Zubereitungen sind nach Kostenerstattungsantrag durch die Krankenkassen erstattungsfähig [5]. Zu den Vorteilen von Fertigarzneimitteln und standardisierten Extrakten können ihre besser definierten pharmakologischen Eigenschaften zählen. Ihr oraler Einsatz ist durch eine langsame Pharmakokinetik gekennzeichnet, wodurch Spitzenkonzentrationen ausbleiben und eine lange Wirkdauer erreicht wird [5]. Cannabisblüten weisen die Besonderheit auf, dass in ihnen das THC überwiegend in carboxylierter Form vorliegt. Dieses inaktive Prodrug wird am effektivsten durch Erhitzen in das wirksame phenolische THC umgewandelt. Je höher die verwendete Temperatur, umso schneller gelingt die Decarboxylierung. Bei 210 °C im Vaporisator reichen wenige Sekunden, um eine gute Decarboxylierung zu erzielen [5]. Die Kultivare der Cannabissorten, also Zuchtformen, unterscheiden sich in der Zusammensetzung von Cannabinoiden, Phytocannabinoiden, Terpenen und Flavonoiden, was klinisch relevant sein kann. Sie können außerdem nach Chemovaren klassifiziert werden, was vor allem Auskunft

**Tabelle 3**

Anwendungsformen medizinischer Cannabinoide mit Indikationen und Dosierhinweisen



**Abbildung 4**  
Klinisches Vorgehen bei der  
Verordnung von Cannabinoiden;  
adaptiert nach [5]

Abkürzungen  
THC = Tetrahydrocannabinol

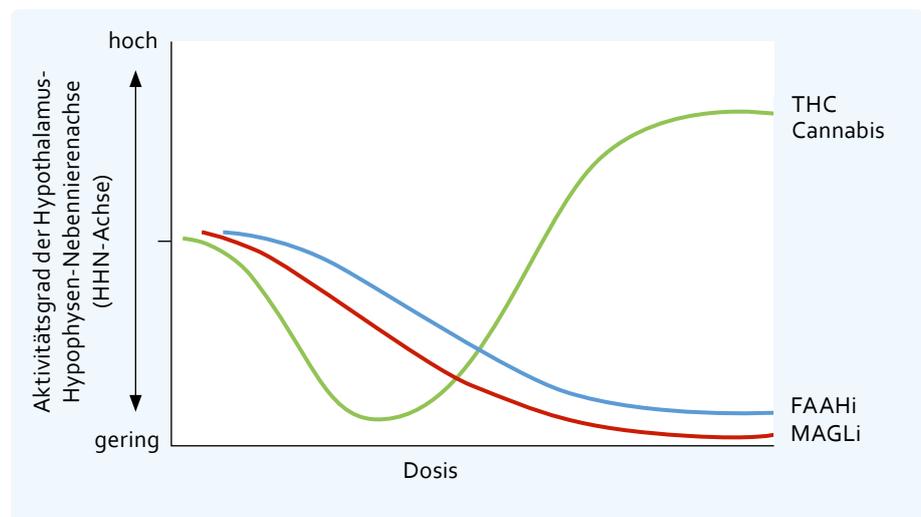
über ihre Zusammensetzung in Bezug auf Cannabinoid-Konzentrationen gibt. Unter Anwendern hat sich eine klinische Beschreibung von Indica (beruhigend, eher sedierend) und Sativa (belebend, energetisierend) verbreitet [56]. Die Kombination mit nicht psychoaktiven Inhaltsstoffen, insbesondere CBD, kann die cannabimimetischen Effekte von THC mitigieren und somit seine therapeutische Breite erhöhen. Die Kombination der unterschiedlichen Inhaltsstoffe kann zu synergistischen, überadditiven Effekten führen (Entourage-Effekt) [57].

Beachtet man die Regel „start low, go slow, keep low“ (● Abb. 4), sind Cannabinoide in der Regel gut verträglich, und das Risiko für potenzielle Nebenwirkungen wird so reduziert.

Cannabinoiden weisen keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Vielmehr handelt es sich um eine U-förmige Kurve, sodass im niedrigen bis mittleren Dosierungsbereich in der Regel das beste Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis erreicht wird (● Abb. 5) [58, 59]. Orale Präparate werden aus pharmakokinetischen Überlegungen oftmals bevorzugt. Die Einnahme sollte nach den Mahlzeiten erfolgen.

**Abbildung 5**  
Dosis-Wirkungs-Beziehung  
zwischen THC und Aktivität der  
Hypophysen-Nebennieren (HPA)-  
Achse sowie Angstniveau; die  
Erkenntnisse wurden anhand von  
tierexperimentellen Daten gewon-  
nen; adaptiert nach [58]

Abkürzungen  
FAAHi = Fettsäureamidhydrolase-Inhibitor  
MAGLi = Monoacylglycerollipase-Inhibitor



Bei weitgehend fehlenden Head-to-Head-Studien liegt bislang allerdings keine klare externe Evidenz vor, dass Cannabisblüten und cannabisbasierte Medikamente sich hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit unter-

scheiden [60]. Die Aufnahme über die Lunge (mittels Vaporisator) oder sublingual kann den Vorteil haben, dass das stark psychoaktive Stoffwechselprodukt 11-OH-THC in geringerem Umfang entsteht [61, 62]. Der wesentlich schnellere Wirkbeginn kann einen Vorteil bei der Behandlung von Schmerzspitzen und Spastikattacken haben [9].

Die anfängliche Tagesdosis der Cannabisblüten liegt bei 25 bis 75 mg. Hierzu müssen die Patienten eine Feinwaage benutzen. Die Gabe von Dronabinol kann mit 0,8 mg (ein Tropfen), die des oromukosalen Cannabisextraktes mit 2,7 mg (ein Sprühstoß) begonnen werden. Nabilon ist nur als 1-mg-Kapsel erhältlich, was dem Effekt von etwa 7 bis 8 mg Dronabinol entspricht. Mit den oralen Anwendungsformen sollten THC-Tagesdosen von 15 mg (ohne CBD-Zusatz) bis maximal 40 mg (mit CBD-Zusatz) nicht überschritten werden [5]. Bezüglich der Tagesdosis von Cannabisblüten kommt es aufgrund der variablen Aufnahmeart und der unterschiedlichen Begleitstoffe zu einer weitaus größeren Dosisstreuung; mittlere Dosen liegen üblicherweise unter 1 g pro Tag, in Ausnahmefällen sollten üblicherweise 3 g pro Tag nicht überschritten werden. Unsicher ist die Datenlage in Bezug auf die einsetzbaren CBA. Aus Kohortenstudien und aus der Beobachtung des klinischen Alltages heraus gibt es Hinweise, dass die Verwendung mehrerer Inhaltsstoffe der Cannabispflanze in Bezug auf Wirkung und Verträglichkeit Vorteile gegenüber Einzelsubstanzen haben kann. Innovative orale oder sublinguale Darreichungsformen könnten mit dem Vorteil einer präziseren Dosierung und damit einer besseren Steuerbarkeit verbunden sein.

#### FAZIT

- Das Endocannabinoid-System (ECS) besteht aus Rezeptoren, endogenen Liganden und einem Enzymsystem.
- Das ECS ist wesentlich an der Schmerzverarbeitung beteiligt.
- Unabhängig von der Schmerzart können bei einem Teil der Patienten mit chronischen Schmerzen cannabisbasierte Arzneimittel (CBA) zu einer Schmerzreduktion und Verbesserung von Funktion und Schlafqualität führen.
- CBA können auch bei therapierefraktären chronischen Schmerzen und Spastikbeschwerden zu einer Linderung führen.
- CBA können in der Regel in niedrigen Dosierungen sicher angewendet werden. Meist selbstlimitierende Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit oder Schläfrigkeit können auftreten, schwere Nebenwirkungen sind selten.
- Die Kombination aus THC mit CBD, weiteren Phytocannabinoiden, Terpenen und Flavonoiden kann wirksamer und verträglicher sein als THC alleine (Entourage-Effekt).
- Für die medizinische Anwendung von CBA gilt der praktische Grundsatz „start low, go slow, keep low“.
- Orale cannabisbasierte Anwendungen werden bevorzugt, obgleich eine klare Evidenz hinsichtlich der optimalen Applikationsform fehlt und inhalative und sublinguale Zubereitungen in bestimmten Situationen Vorteile haben können.

## LITERATUR

1. Hussain T et al. Cannabis sativa research trends, challenges, and new-age perspectives. *iScience* 2021;24:103391
2. Kopustinskiene DM et al. Cannabis sativa L. Bioactive Compounds and Their Protective Role in Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants* 2022;11:660
3. Henson JD et al. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacology* 2022;30:1167–78
4. Arnold JC et al. The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence. *Clin Transl Sci* 2023;16:10–30
5. Karst M. Cannabinoide in der Schmerzmedizin. *Der Schmerz* 2018;32:381–396
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Cannabis – Abschlussbericht Begleiterhebung. [bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/node](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis-als-Medizin/Begleiterhebung/node). (aufgerufen im Juli 2023)
7. Cremer-Schaeffer P et al. Cannabisarzneimittel in der Schmerztherapie. *Der Schmerz* 2019;33:415–423
8. Karst M et al. Role of Cannabinoids in the Treatment of Pain and (Painful) Spasticity. *Drugs* 2010;70:2409–2438
9. Karst M. Cannabinoide zur Therapie chronischer Nervenschmerzen und Spastik. *MMW Fortschr Med* 2022;164 (S1):51–60
10. Koch M. Cannabinoid Receptor Signaling in Central Regulation of Feeding Behavior: A Mini-Review. *Front Neurosci* 2017;11:293
11. Campos RMP et al. Cannabinoid Therapeutics in Chronic Neuropathic Pain: From Animal Research to Human Treatment. *Front Physiol* 2021;12:785176
12. Morena M, Patel S, Bains JS, et al. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:80–102
13. Mayo LM, Rabinak CA, Hill MN, et al. Targeting the Endocannabinoid System in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Promising Case of Preclinical-Clinical Translation? *Biol Psychiatry* 2022;91:262–72
14. Abate G et al. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer’s Disease Therapy. *Biology (Basel)* 2021;10:542
15. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Front Mol Neurosci* 2019;11:487
16. Aviram J et al. Specific phytocannabinoid compositions are associated with analgesic response and adverse effects in chronic pain patients treated with medical cannabis. *Pharmacol Res* 2021;169:105651
17. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008;137:473–7
18. Timmers I et al. The interaction between stress and chronic pain through the lens of threat learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:641–55
19. Vachon-Preseau E. Effects of stress on the corticolimbic system: implications for chronic pain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;87:216–23
20. Tsou K et al. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1998;83:393–411
21. de Vita MJ et al. Association of Cannabinoid Administration With Experimental Pain in Healthy Adults. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1118
22. Aviram J, Pud D, Gershoni T et al. Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *Eur J Pain* 2021;25(2):359–74
23. Karst M. Cannabis – Es geht ums Ganze! *Anaesthesist* 2021;70:549–50
24. Campbell G, Stockings E, Nielsen S. Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:135–44
25. Wang S et al. Using Real-World Data to Extrapolate Evidence From Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1156–63
26. Whiting PF et al. Cannabinoids for Medical Use. *JAMA* 2015;313:2456
27. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med* 2018;49:7–11
28. Andrae MH et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain* 2015;16:1221–32

29. Meng H et al. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain. *Anesth Analg* 2017; 125:1638–52
30. Allan GM et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician* 2018;64:e78–94
31. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2015;10:293–301
32. Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 2017;20:E755–96
33. Nugent SM et al. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms. *Ann Intern Med* 2017;167:319
34. Häuser W et al. Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. *Dtsch Arztebl Int* Published Online First: 22. September 2017
35. Stockings E et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 2018;159:1932–54
36. Fitzcharles M-A et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:681–8
37. Mücke M et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;3:CD012182
38. Mücke M et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:220–234
39. Wang L et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2021;374:n1034
40. Busse JW et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ* 2021;374:n2040
41. Bialas P et al. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *European Journal of Pain* 2022;26:1221–33
42. Hofmann-Aßmus M. Nabiximols verringert Spastiksymptome. *InFo Neurologie + Psychiatrie* 2021;23:66–66
43. Novotna A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1122–31
44. Patti F et al. Effects of THC/CBD oromucosal spray on spasticity-related symptoms in people with multiple sclerosis: results from a retrospective multicenter study. *Neurological Sciences* 2020;41:2905–13
45. Zeraatkar D et al. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open* 2022;12:e054282
46. Nielsen S et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:1752–65
47. Noori A et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open* 2021;11:e047717
48. Sun Y et al. Association of Cannabis Use With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Younger- and Middle-Aged U.S. Adults. *Am J Prev Med* 2020;59:873–9
49. Smith D et al. Chronic Pain and Mortality: A Systematic Review. *PLoS One* 2014;9:e99048
50. Häuser W et al. All-cause mortality in patients with long-term opioid therapy compared with non-opioid analgesics for chronic non-cancer pain: a database study. *BMC Med* 2020;18:162
51. Zeng C et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA* 2019;321:969
52. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N et al. Safety of oral non-selectivity non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging* 2019;36(S1):15-24

53. Beaulieu P et al. Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie 2016;63: 608–24
54. Tashkin DP. Effects of Marijuana Smoking on the Lung. Ann Am Thorac Soc 2013;10:239
55. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 4a und Abschnitt N §§ 44 bis 45 (Cannabisarzneimittel); Stand: 16. März 2023
56. Grotenhermen F, Häußermann K. Cannabis - Verordnungshilfe für Ärzte. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2017
57. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol 2011;163:1344–64
58. Hill MN et al. Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Neuropsychopharmacology 2018;43:80–102
59. Hazekamp A et al. The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids – An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. J Psychoactive Drugs 2013;45:199–210
60. Petzke F et al. Ein Positionspapier zu medizinischem Cannabis und cannabisbasierten Medikamenten in der Schmerzmedizin. Der Schmerz 2019;33:449–65
61. Wall M, Perez-Reyes M. The Metabolism of  $\Delta_9$ -Tetrahydrocannabinol and Related Cannabinoids in Man. J Clin Pharmacol 1981;21:178S-189S
62. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003;42:327–360

#### Referent

Prof. Dr. Matthias Karst  
Oberarzt, Leiter der Schmerzambulanz  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

#### Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für  
medizinische Fortbildung GmbH  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
redaktion@cme-verlag.de

#### Fortbildungspartner

Hormosan Pharma GmbH

Initial veröffentlicht: August 2023, letzte Aktualisierung: August 2024

#### Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

#### Bildnachweis

Titelbild: Tinashe Njaku/peopleimages.com – stock.adobe.com

#### CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Bei welcher Erkrankung bzw. Symptomatik werden gemäß der Begleiterhebung zum Gesetz „Cannabis als Medizin“ des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte cannabisbasierte Arzneimittel typischerweise *nicht* eingesetzt?**

- Schmerzen
- Multiple Sklerose
- Anorexie/Wasting
- Übelkeit und Erbrechen
- Psychotische Störungen

**? Welche Aussage zum Endocannabinoid-System trifft *nicht* zu?**

- Das Endocannabinoid-System ist an der Schmerzkontrolle beteiligt.
- Das Endocannabinoid-System spielt eine Rolle bei der Stressverarbeitung.
- Wichtige Vertreter der Endocannabinoide sind 2-Arachidonylglycerol (2-AG) und Anandamid (AEA).
- Endocannabinoide werden üblicherweise in Vesikeln neuronaler Synapsen gespeichert.
- Die Cannabinoid-Rezeptoren Typ 1 und Typ 2 sind in zahlreichen Organsystemen vorhanden.

**? Welche Aussage zu den Phytocannabinoiden trifft *nicht* zu?**

- Tetrahydrocannabinol (THC) wirkt als Agonist an den Cannabinoid-Rezeptoren Typ 1 und Typ 2.
- Cannabidiol (CBD) wirkt als Agonist an den Cannabinoid-Rezeptoren Typ 1 und Typ 2.
- THC moduliert die „transient receptor potential“- (TRP-)Kanäle.
- THC weist eine Inhibition der Cyclooxygenase-2 (COX-2) auf und wirkt damit leicht antientzündlich.
- Die Kombination von THC und CBD weist eine synergistische Wirkung auf.

**? Welche Aussage zur Psychologie und Physiologie von Schmerz und Stress trifft zu?**

- Die Verarbeitung von Schmerz und Stress findet in streng getrennten, definierten Gehirnarealen statt.
- Psychosoziale Faktoren sind bedeutsam für Stress, haben allerdings auf Schmerz einen vernachlässigbaren Einfluss.
- Das Endocannabinoid-System spielt für die Stressverarbeitung keine Rolle.
- Sowohl Schmerzen als auch Stress werden neurophysiologisch u. a. in Arealen der Amygdala, des Hippocampus und des medialen Präfrontalkortex repräsentiert.
- Das Vorhandensein von Stress scheint von Schmerzen abzulenken, sodass die Schmerzbelastung bei Stress als geringer wahrgenommen wird.

**? Welche Aussage zur Evidenz hinsichtlich der Schmerztherapie mit Cannabinoiden aus randomisierten Studien (RCT) und Metaanalysen trifft *nicht* zu?**

- Ein Teil der Übersichtsarbeiten deutet auf eine Wirksamkeit hin.
- Die Qualität der verfügbaren Evidenz aus RCT wird überwiegend als moderat eingestuft.
- Die Mehrzahl der publizierten Metaanalysen berücksichtigt neben der Schmerzintensität auch die Funktion und die Schlafqualität.
- Die Wirksamkeit von Cannabinoiden scheint unabhängig von der Schmerzgenese zu sein.
- Neben RCT sind Langzeitbeobachtungsstudien für den Erkenntnisgewinn zu cannabisbasierten Arzneimitteln relevant.

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Nebenwirkung gehört *nicht* zu den typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Cannabinoiden?

- Müdigkeit
- Obstipation
- Schwindel
- Mundtrockenheit
- Gewichtszunahme

? Welche Aussage zu Nebenwirkungen infolge der Cannabinoidtherapie trifft zu?

- Nebenwirkungen treten bei >50 % der Behandelten auf.
- Abhängigkeit ist bei etwa 20 % der Behandelten zu erwarten.
- Nebenwirkungen von Cannabinoiden sind zumeist leicht und selbstlimitierend.
- Cannabinoide gehen mit einem höheren Risiko für Exzessmortalität einher als das Nichtopioid-Analgetikum Diclofenac.
- Der Einsatz von Cannabinoiden bei unter 21-Jährigen ist generell unbedenklich.

? Welche Aussage zur Beziehung zwischen Cannabinoiden und Opioidanalgetika trifft zu?

- Cannabinoide sind generell nicht für die Kombination mit Opioiden geeignet.
- Opioide sind gemäß der bisherigen Evidenz in der Anwendung sicherer als Cannabinoide.
- Cannabinoide steigern oftmals den Bedarf an Opioidanalgetika.
- Cannabinoide weisen nach aktueller Datenlage ein höheres Abhängigkeitspotenzial auf als Opioidanalgetika.
- Aufgrund eines opioidsparenden Effektes können bei einem Teil der mit Cannabinoiden Behandelten die Opioide gänzlich abgesetzt werden.

? Welche Aussage zu Cannabisblüten und der inhalativen Aufnahme von Cannabinoiden trifft zu?

- Der Gehalt an Tetrahydrocannabinol (THC) liegt bei allen Cannabisblütensorten bei etwa 20 %.
- Es besteht eine klare Empfehlung, dass Cannabisblüten und -Vollspektrum-Extrakte bevorzugt vor Fertigarzneimitteln eingesetzt werden sollen.
- Die inhalative Aufnahme von THC und Cannabidiol (CBD) weist eine geringere Bioverfügbarkeit auf als die meisten oralen Cannabinoid-Präparate.
- Cannabisblüten und -Vollspektrum-Extrakte weisen den theoretischen Vorteil eines Entourage-Effektes auf.
- Die Evidenz zeigt, dass die inhalative Aufnahme von Cannabinoiden ein höheres Nebenwirkungsrisiko hat als die orale Applikation.

? Welche Aussage zur Cannabinoid-Therapie und ihren Effekten trifft zu?

- Isoliertes Cannabidiol (CBD) gilt in Deutschland als Betäubungsmittel.
- CBD verstärkt die cannabimimetischen Effekte von Tetrahydrocannabinol (THC).
- Für die Therapie mit Cannabinoiden gilt der Grundsatz „start low, go fast“.
- Cannabinoide weisen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf, sodass die optimale Wirkung zumeist mit der höchstmöglichen Dosis erreicht wird.
- Die Vorteile von Fertigarzneimitteln und standardisierten Extrakten gegenüber Cannabisblüten sind ihre besser definierten pharmakologischen Eigenschaften.