

Cannabinoide in der Schmerzmedizin

Cannabinoidhaltige Medikamente gewinnen im Behandlungsalltag zunehmend an Bedeutung. Ihre außergewöhnliche Pharmakologie macht sie zu einer vielversprechenden Add-on-Therapie. Im Update der Praxisleitlinie fasst die Deutsche Schmerzgesellschaft etablierte Anwendungsgebiete zusammen, fügt neue hinzu und gibt evidenzbasierte Empfehlungen für die Praxis.

Cannabis sativa ist eine der ältesten Kulturpflanzen, die seit Jahrtausenden zur Fasergewinnung sowie als Heil- und Genussmittel angebaut wird. Medizinisch werden sowohl direkt aus dem getrockneten Drogenmaterial der weiblichen Cannabispflanze hergestellte Zubereitungen (standardisierte Blütenpräparate und Konzentrate) als auch natürlich gewonnene sowie (halb-)synthetische Reinsubstanzen (Cannabinoide) eingesetzt. Die Unterscheidung der medizinisch genutzten Pflanzenteile und Zubereitungen ist essenziell, da – im Gegensatz zu Deutschland und der Schweiz – in Österreich ausschließlich Reinsubstanzen für die Zubereitung magistraler Rezepturen oder Fertigarzneimittel verschreibungsfähig sind. Dazu gehören Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Dronabinol bzw. THC; magistral), Cannabidiol (CBD; Fertigarzneimittel und magistral), Nabilon (Fertigarzneimittel) und Nabiximol (eine Mischung aus 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD; Fertigarzneimittel) [1].

Unterschiedliches Wirkprofil der einzelnen Wirkstoffe

Cannabinoide vermitteln ihre Wirkung primär über die Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂ des angeborenen Endocannabinoid-Systems [2]. Deren spezifische Verteilung im Körper ist mitunter dafür verantwortlich, dass der Wirkstoff Dronabinol in erster Linie antiemetische, analgetische, antikachektische und psychotrope, der Wirkstoff CBD hingegen antiphlogistische, antikonvulsive,

neuroprotektive und antipsychotrope Eigenschaften vermittelt. CB₁-Rezeptoren finden sich zum Beispiel in hoher Dichte in den Basalganglien (Kontrolle von Bewegung), im Cerebellum (Koordination von Bewegung, Gleichgewicht und Haltung) sowie im Hippocampus (Gedächtnis, Nahrungsaufnahme). CB₂-Rezeptoren sind demgegenüber auf zirkulierenden hämatopoetischen Zellen und im Immunsystem des ZNS lokalisiert [1, 3]. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass Cannabinoide an über 80 verschiedene Rezeptortypen, darunter an den G-Protein-gekoppelten GPR55-Rezeptor und an den Hitze und Capsaicin empfindlichen Ionenkanal TRPV1, binden [4]. Es handelt sich demnach um Multi-Target-Wirkstoffe mit einem vielseitigen Wirkprofil. Ähnlich den körpereigenen Endocannabinoiden vermitteln medizinische Cannabinoide modulierende Effekte, sei es, indem sie die Übertragung von neuronalen Signalen beeinflussen, die Immunantwort regulieren oder neuroplastische Veränderungen anstoßen [5]. Dies erklärt das breitgefächerte Anwendungsspektrum dieser Substanzgruppe.

Stellenwert der Neuroinflammation beim Schmerz

In den vergangenen Jahren rückte Neuroinflammation (NI) als kausaler Pathomechanismus chronischer Schmerzpatient:innen in den Fokus der Wissenschaft. NI ist wesentlich an der Ausprägung der Symptomatik und der

mit Schmerz einhergehenden Komorbiditäten beteiligt [6]. Des Weiteren spielt sie bei der Entstehung von Depression, Schlafstörungen, Stress und Übergewicht eine Rolle – Domänen, die bei vielen Schmerzpatient:innen simultan auftreten. „Dieser enge Zusammenhang lässt die Vermutung zu, dass es hier eine gemeinsame Ursache gibt“, erklärt Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Leiter des Zentrums für Hirnforschung an der Medizinischen Universität Wien mit einem Forschungsschwerpunkt auf Opioiden, Schmerzgedächtnis und Neuroinflammation. Tatsächlich ist es der Gruppe rund um Prof. Sandkühler gelungen, neuronale Erregungen als bisher unbekanntes Trigger für NI zu identifizieren [7]. Repetitive Nervenstimuli aktivieren neben nachgeschalteten Nervenzellen auch immunaktive Gliazellen des ZNS wie Mikroglia und Astrozyten. „Wiederholte Schmerzreize führen reproduzierbar zu einem Einschalten des Schmerzverstärkers im Rückenmark. Ohne gleichzeitiger Neuroinflammation ist das jedoch nicht möglich. Neuroinflammation ist also nicht nur eine notwendige, sondern eine hinreichende Bedingung für das Einschalten des Schmerzverstärkers. Diese Erkenntnis hat erhebliche konzeptionelle Konsequenzen für unsere Schmerzpatient:innen und -patienten“, sagt Prof. Sandkühler. Andere Forschungsgruppen stellten fest, dass NI parallel die körpereigene Schmerzabwehr schwächt [8]. Hyperalgesie, Spontanschmerz-



© www.fineprint.at

Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Wien



© DGS/Carlucci

Dr. Dipl. Psych. Johannes Horlemann, Kevelaer

Quelle: DGS-Kongress 2023, Deutscher Schmerz- und Palliativtag: Individualisierung statt Standardisierung; Session: Cannabinoide: Basisforschung und Umsetzung, 14. März 2023 (online).

Mit freundlicher Unterstützung von Spectrum Therapeutics Austria

Entgeltliche Einschaltung

© Springer Medizin Wien

 Springer Medizin

Der Wirkstoff Dronabinol – Das Wichtigste in Kürze

- Neue Praxisleitlinie bestätigt den vielseitigen Einsatz zur Symptomlinderung als Add-On-Therapie
- In Österreich sind ausschließlich Reinsubstanzen und Fertigarzneimittel verordnungsfähig
- Zieldosis des Wirkstoffs Dronabinol patientenindividuell festlegen, meist zwischen 5 und 20 (40) mg täglich
- In Abständen von 1–3 Tagen aufzutrieren – „start low, go slow“
- Dosis auf 2–3 Gaben pro Tag aufteilen
- Bei Nebenwirkungen eine Dosisstufe zurück
- Nebenwirkungen: Benommenheit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Mundtrockenheit
- Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren beachten
- Streng kontraindiziert bei: Kindern und Jugendlichen, Schwangerschaft und Stillzeit, psychotischen Erkrankungen

zen, Allodynie und ausstrahlende bzw. übertragene Schmerzen sind im klinischen Alltag sichtbare pathologische Korrelate, wenn diese für den Körper unentbehrliche Hemmfunktion ausfällt.

Cannabinoide und Neuroinflammation

Praxisrelevante Ursachen von NI sind Schlafmangel, falsche Ernährung, mangelnde Bewegung und Übergewicht. So induzieren schon ein paar Nächte schlechten Schlafs einen Anstieg NI-typischer Entzündungsmarker in diversen Gehirnbereichen [9]. Cannabinoide sind in der Lage diese pathophysiologischen Prozesse positiv zu modulieren. CBD etwa greift an etlichen Stellen der proinflammatorischen Signaltransduktion hemmend ein und unterdrückt dadurch die Mikroglia-Aktivierung im ZNS [10]. Darüber hinaus stimulieren Cannabinoide antiinflammatorische Signalwege, was die synergistische Wirkung in Kombination mit Opioiden erklären könnte. Denn im Gegensatz zu Cannabinoiden animieren Opiode Mikroglia dazu zahlreiche entzündungsfördernde

Botenstoffe freizusetzen [11]. Einer davon, der Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF), bindet an TrkB-Rezeptoren im Hinterhorn, was den Chlorid-Gradient der jeweiligen Neuronen verändert. BDNF-Knockout-Mäuse zeigen beispielsweise ein normales Akutschmerzempfinden bei fehlender zentraler Sensibilisierung. Ähnliche neuroinflammatorische Prozesse werden auch für Astrozyten beschrieben und gelten als denkbare Ursache für den sukzessiven Wirkverlust von Opioiden bei langfristiger Anwendung [12, 13].

Neue Praxisleitlinie steht in den Startlöchern

Dr. Dipl. Psych. Johannes Horlemann, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V. (DGS), präsentierte in seinem Vortrag die revidierte Praxisleitlinie zu Cannabinoiden in der Schmerzmedizin und stellte die wichtigsten Neuerungen vor. Die Leitlinie befindet sich zurzeit in der Kommentierungsphase und ist über die Homepage der DGS einsehbar. „Neben der verfügbaren Evidenz flossen auch die

klinischen Erfahrungen und Erwartungen der Betroffenen in die Behandlungsempfehlungen mit ein“, betont Dr. Horlemann. Die aktualisierte Praxisleitlinie bewegt sich insofern zwischen Evidenz und Nutzen und orientiert sich maßgeblich an den Präferenzen der Patient:innen und ihren individuellen Therapiezielen.

Wie bereits 2018 festgehalten stellt der Wirkstoff Dronabinol eine wirksame Add-on-Therapie bei Tumorschmerzen, insbesondere solche auf neuropathischer Grundlage, bei Kachexie und psychischen Begleitsymptomen dar (Evidenzlevel A). Weitgehende Einigkeit besteht auch über den Einsatz bei neuropathischen Schmerzen, wenn Standardtherapien ausgeschöpft oder unverträglich sind (A). Unverändert blieben ebenso die Empfehlungen für chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen in der 1. oder 2. Linie als Option (B), chronischen nichttumorbedingten Schmerz (A), Spastik bei Multipler Sklerose und schmerzhaftes Spastik (A) sowie die Palliativmedizin (A). Neu hinzugekommen ist der Nutzen des

Wirkstoffs Dronabinol, um die Gesamtdosis an Opioiden zu reduzieren. Diese Empfehlung wird durch eine DGS-Registerstudie zu Dronabinol bestätigt, bei der 44,5% der Patient:innen mindestens ein Opioidanalgetikum einsparen konnte [14]. Ebenfalls neu sind gynäkologische Anwendungsgebiete bei Endometrioseschmerzen und Schmerzen im Beckenbereich („chronic pelvic pain“) (C) als möglichen Grund für die Verordnung. Vom Gebrauch bei Aufmerksamkeitsdefizitstörung, Blasendysfunktion, Atemwegserkrankungen, Dystonie, Angststörungen, M. Parkinson und Demenz wird indessen abgeraten.

*Bericht: Mag.
Christopher Waxenegger*

Literatur

1. Österreichisches Arzneispezialitätenregister. Unter: <https://asprezister.basg.gv.at>. (Abgerufen am 18.03.2023).
2. Fine PG, Rosenfeld MJ (2013) Rambam Maimonides Med J 4(4): e0022
3. Pertwee RG (2015) Handbook of Cannabis. Oxford University Press
4. McKenna M, McDougall JJ (2020) Br J Pharmacol 177(19): 4386–4399
5. Aymerich MS et al (2018) Biochem Pharmacol 157: 67–84
6. Xanthos DN, Sandkühler J (2014) Nat Rev Neurosci 15(1): 43–53
7. Gruber-Schoffnegger D et al (2013) J Neurosci 33(15): 6540–51
8. Sandkühler J (2013) Wall and Melzack's Textbook of Pain, 6th ed. 2013; 94
9. Manchanda S et al (2018) Mol Cell Biochem 449(1–2): 63–72
10. Yousaf M et al (2022) Molecules 27(15): 4961
11. de Oliveira RW et al (2019) Acta Neuropsychiatr 31(1): 1–16
12. Varrassi G et al (2018) Pain Ther 7(1): 59–75
13. Roedel LA et al (2016) Neuroscience 338: 160–182
14. Überall MA et al (2021) Schmerzmedizin 37(3): 37–47