

# Cannabiseinsatz in der Schmerz- und Palliativmedizin – Mythen und Fakten

U. Schuler<sup>1</sup>, R. Sabatowski<sup>2</sup>

## Das Endocannabinoid-System

Das in den 1990er Jahren entdeckte endogene Cannabinoid-System erscheint als ein interessanter Ansatz für pharmakologische Interventionen, da es an einer Vielzahl von sensorischen und regulatorischen Funktionen (Nozizeption, Regulation der Nahrungszufuhr, Gehirnentwicklung, Gedächtnis, Kontrolle der Motorik sowie kardiovaskuläre und immunologische Effekte) beteiligt ist. Zu den wichtigsten Endocannabinoiden, die an die zwei Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2 binden, gehört Anandamid<sup>1</sup>. Pharmakologisch ist daher, neben der exogenen Stimulation der Rezeptoren durch Phytocannabinoide und deren synthetischen Derivate, auch ein Thema gegenwärtiger Forschung, den Stoffwechsel der Endocannabinoide dahingehend zu beeinflussen, dass die günstigen Wirkungen gesteigert werden [1]. In dieser Intention war der Fettsäureamid-Hydrolase-(FAAH)-Hemmer BIA 10-2474 entwickelt worden, der am 9. Januar 2016 zu Zwischenfällen bei einer Studie führte, bei der ein Studienteilnehmer verstarb und fünf weitere Probanden Gesundheitsschäden erlitten [2]. Der Zwischenfall lässt ahnen, dass unser Wissensstand über die Funktionen des äußerst komplexen Systems noch unzureichend ist und daraus resultierend eine Risikobewertung ungenügend erscheint. Dies gilt durchaus auch

für die klinische Anwendung der Naturprodukte und deren Derivate in der Schmerz- und Palliativmedizin.

## Aspekte der politischen Diskussion

Neben der Diskussion um die generelle Freigabe, meist im Kern mit dem nicht tragfähigen Argument der Gleichsetzung im Unrecht (etwa: Alkohol ist schädlich und macht süchtig, also kann man Cannabis auch nicht verbieten), wird die Begründung der medizinischen Cannabis-Anwendung häufig auch mit zwei ebenfalls nicht tragfähigen Argumenten, dem der Natürlichkeit und der medizingeschichtlich langen Erfahrung mit der Pflanze verknüpft. Natürlichkeit ist – entgegen weit verbreiteter Grundeinstellungen – überhaupt kein sinnvolles Argument. Eine kurze Reflektion über Giftpilze hilft meistens, diesen Impetus abzuschwächen. Ebenso kann eine Erinnerung an die Jahrhunderte alte Tradition der Scharia den Glauben an die Tragfähigkeit des „Altbewährten“ als Argument der Qualität in vorwissenschaftliche Zeiten zurück verweisen. Daraus folgt, dass rationale Entscheidungen über andere Begründungszusammenhänge hergeleitet werden müssen.

Die weiteren Ausführungen sollen vorab vor den Hintergrund zweier grundsätzlicher Einschätzungen der Autoren gestellt werden.

Erstens: Eine generelle Freigabe von Cannabis wird von uns nicht befürwortet, auch wenn wir eine solche Regelung gegebenenfalls bei entsprechendem Schutz von Heranwachsenden nicht für eine politische Katastrophe halten.

Zweitens: Cannabinoide haben offensichtlich pharmakologische Wirkungen. Es geht nicht um wirksam versus

unwirksam. Aber die Effekte sind größtenteils eher gering. Bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung dürfte es aber nur wenige Situationen in der Schmerz- und Palliativmedizin geben, in denen ein Einsatz sinnvoll ist.

## Folgen der veränderten Rechtslage

Seit dem 9. März 2017 („Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“) ist die Verordnung von Cannabis und Cannabinoiden erheblich vereinfacht worden (Bundesgesetzblatt 2017). Onkologen, Palliativ- und Schmerzmediziner mussten sich auf Anfragen in erheblichem Umfang einstellen.

Entgegen aller bisherigen Gepflogenheiten wird Cannabis als Arzneimittel im SGB V als ordnungsfähige Leistung für Versicherte in § 31, Absatz 6 aufgeführt (Sozialgesetzbuch V):

„Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung haben Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn

1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung a) nicht zur Verfügung steht oder b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des

<sup>1</sup> UniversitätsPalliativCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

<sup>2</sup> UniversitätsSchmerzCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

<sup>1</sup> In Sanskrit Ananda: Freude oder reines Glück, auch Name des Lieblingsjüngers des Buddha

Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann,

2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.

Die Leistung bedarf bei der ersten Verordnung für eine Versicherte oder einen Versicherten der nur in begründeten Ausnahmefällen abzulehnenden Genehmigung der Krankenkasse, die vor Beginn der Leistung zu erteilen ist.“ [3] Erfolgt die Verordnung innerhalb der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) so ist innerhalb von drei Tagen nach Antragseingang zu entscheiden. Parallel erfolgt eine nicht-interventionelle Begleiterhebung. Der verordnende Arzt ist zur anonymisierten Datenübermittlung verpflichtet, worüber der Patient vor der Verschreibung zu informieren ist.

Am 17. Mai 2018 stellte die Techniker Krankenkasse (TK) ihren Einjahresbericht zur Verordnung vor<sup>2</sup>. Bei mehr als zehn Millionen Versicherten waren im ersten Jahr der neuen Regelungen für rund 2.900 Patienten Anträge gestellt und letztlich 2,3 Millionen Euro für Cannabisblüten und Dronabinolrezepturen sowie weitere 600.000 Euro für cannabis-haltige Fertigarzneimittel ausgegeben worden. Prinzipiell begrüßte die TK die erweiterten Therapieoptionen, weist jedoch auch auf den deutlichen Widerspruch zum Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) hin, das einen klaren Nachweis des Nutzens für neue Arzneimittel beziehungsweise Indikationsgebiete einfordert.

Insgesamt ist laut TK [4] davon auszugehen, dass mehr als 16.000 Anträge bei den gesetzlichen Krankenkassen eingegangen sind (Stand Februar 2018),

<sup>2</sup> Mehrere Absätze dieses Abschnitts sind an eine aktuelle Publikation der Autoren im Lukon-Verlag angelehnt.

Tab. 1: Genehmigungsquote nach Indikation

	Anteil an den Verordnungen	Genehmigungsquote
SAPV	7 Prozent	100 Prozent
Tumorleiden	7 Prozent	85,0 Prozent
Finaler Tumorschmerz	2 Prozent	100 Prozent
Kachexie	2 Prozent	76,1 Prozent
Schmerz	61 Prozent	61,7 Prozent

Tab. 2: Verschreibung nach Verordnern

39,1 Prozent	Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie
32,5 Prozent	Hausarzt (Innere und Allgemeinmedizin, praktischer Arzt)
11,2 Prozent	Unbekannt
8,3 Prozent	Anästhesiologe
6,0 Prozent	Sonstige
1,9 Prozent	Innere Medizin und Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
1,0 Prozent	Kinder- und Jugendmedizin; Hausarzt

davon wurden mehr als 60 Prozent genehmigt. Tabelle 1 schlüsselt dies nach Indikation weiter auf (Begrifflichkeit der Originaltabelle Seite 62 und Abbildung 3 im TK-Report).

Unklar ist, ob in der „Schmerz“-Gruppe weitere Patienten mit Tumorerkrankungen enthalten sein könnten. Eine Aufschlüsselung nach Verschreibern gibt auch keine weitere Differenzierung (Tab. 2).

Daraus folgt lediglich, dass die neun bis maximal 16 Prozent sicher fassbaren Tumorpatienten (Tumorleiden, Tumorschmerz und SAPV) nicht von Ärzten mit definiertem onkologischem Schwerpunkt versorgt werden, es sei denn, diese gehören zur „unbekannten“ Berufsgruppe. Definierte neurologische (in der Terminologie des Reports „sonstige Neurologie“, Epilepsie, Tourette zusammen 10 Prozent) und psychiatrische Krankheitsbilder („sonstige Psychiatrie“, Depression, ADHS zusammen fünf Prozent) machen weit weniger als die fast 40 Prozent Verordnungen aus Neurologie und Psychiatrie aus, weshalb diese Arztgruppe wohl substanti-

ell an der Schmerztherapie anderer Genese beteiligt sein dürfte. Insgesamt ist der Anteil an Tumorpatienten geringer als die meisten Onkologen erwartet hätten. Eine Schätzung der relativen Häufigkeit wird weiterhin dadurch erschwert, dass im Falle eines Präparatwechsels im Prinzip ein Neuantrag notwendig wäre. Unter einigen sehr (!) orientierenden Annahmen (etwa 200.000 Menschen versterben pro Jahr an Krebs, etwa 10.000 bewilligte Anträge, davon etwa 15 Prozent aus dem Tumor/SAPV-Umfeld) lässt sich abschätzen, dass dies bisher weniger als ein Prozent der Tumorpatienten in der letzten Lebensphase einen Bedarf für Cannabis-Produkte angemeldet haben.

„Sobald eine von der gesetzlichen Krankenkasse nach § 31 Absatz 6 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) genehmigte Therapie mit Cannabisarzneimitteln erfolgt, ist die Teilnahme an der Begleiterhebung verpflichtend.“ Zwar wurde bisher nicht von Sanktionen berichtet, wenn die Begleiterhebung nicht durchgeführt werden sollte, trotzdem sollten seriöse Ärzte dies befolgen. Man kann sich dem Eindruck nicht



Seit März 2017 ist Cannabis für medizinische Zwecke per Gesetz zugelassen.

verschließen, dass manche Ärzte die Verordnung mit großem Enthusiasmus betreiben. Sie werden möglicherweise dafür sorgen, dass die Begleiterhebung überproportional Erfolge vermelden wird. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Meldepflicht zur Begleiterhebung ernst genommen wird, damit nicht ein völlig verfälschtes Bild entsteht.

### Einsatz von Cannabinoiden zur Behandlung von Schmerzen

Der Einsatz von Cannabinoiden im Kontext akuter Schmerzen führt zu keiner klinisch relevanten Schmerzlinderung [5, 6]. Dagegen wird eine Wirksamkeit bei chronischen (schmerzhaften) Erkrankungen diskutiert und propagiert. Vor allem wird immer wieder der mögliche Einsatz von Cannabinoiden in der Behandlung von (tumorbedingten) neuropathischen Schmerzen empfohlen. Allerdings zeigt ein aktuelles Cochrane Review eher ernüchternde Ergebnisse. So wird zwar eine Überlegenheit von Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo beim Erreichen einer mindestens 30-prozentigen Schmerzreduktion gesehen. Andererseits aber zeigten sich unter der Verumtherapie deutlich mehr Nebenwirkungen. Hier spricht vor allem das Verhältnis der NNT (number-needed-to-treat) mit 10 gegenüber dem NNH-Risiko (number-needed-to-harm) von nur 3 und die auch weiterhin eher qualitativ schlechte Datenlage gegen

einen generellen und vor allem unkritischen Einsatz dieser Substanzklasse [7]. Diese für Cannabinoide eher ernüchternden Daten werden von Stockings et al. in einer Meta-Analyse bestätigt, die neben RCTs auch Beobachtungsstudien berücksichtigte und immerhin auf Daten von 9.958 Studienteilnehmern zugreifen konnte. Hier lag die NNT bei 24, die NNH bei 6. Für die Outcomedomänen „physical functioning“, „emotional functioning“ zeigte sich in der Verum- im Vergleich zu der Placebogruppe kein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der Nebenwirkungen unter einer Cannabinoidbehandlung war das Risiko für Schwindel um den Faktor 5,5 und für kognitive Störungen um 5,3 erhöht [8]. Entsprechend ernüchternd das Fazit auch dieser Autoren: „It appears unlikely that cannabinoids are highly effective medicines for chronic non cancer pain.“

Auch für andere Schmerzerkrankungen werden keine positiven Empfehlungen herausgegeben (chronisch rheumatische Erkrankungen [9], Fibromyalgie [10]), wohingegen der Einsatz bei Spastizität und Schmerz im Rahmen einer multiplen Sklerose eher gesichert zu sein scheint [11].

### Einsatz in der Palliativmedizin

Für den Bereich der Palliativmedizin und Onkologie sind neben der Schmerztherapie vor allem noch die Aspekte der Appetitlosigkeit, des Erbrechens und der Kachexie von Bedeutung. Dabei ist immer wieder interessant, darauf zu achten, wie häufig gerade Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen in den Schmerzstudien aufgeführt wird [12 – 14], wo nicht wenige Patienten über diese Nebenwirkungen berichten. Zwei dieser drei Studien waren hinsichtlich des primären Endpunktes der Schmerztherapie negativ, die Effekte eher marginal. In jeder der Studien erfolgte die Prüfung gegen Placebo und nicht gegen andere

denkbare Adjuvantien (Ko-Analgetika). Auch eine große dreiarmlige randomisierte Studie mit 243 Teilnehmern blieb ohne Hinweis auf eine Wirksamkeit im Bereich der Kachexie beziehungsweise Appetitlosigkeit. Hier war ein Cannabisextrakt sowie delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) versus Placebo geprüft worden.

### Fazit

Ein grundlegendes Problem der Beurteilbarkeit von Cannabinoiden liegt sicherlich in der Qualität der vorliegenden Studien. Viele Untersuchungen sind durch eine zu kurze Dauer, geringe Patientenzahlen und hinsichtlich der eingeschlossenen Indikationsbereiche eine große Heterogenität gekennzeichnet [15]. Man muss darüber hinaus davon ausgehen, dass mit der begleitenden Datenerhebung dem Manko der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz nicht beizukommen sein wird.

Aufgrund der eher ernüchternden aktuellen Datenlage kann derzeit der generelle Einsatz von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin nicht empfohlen werden. In ausgewählten Einzelfällen kann ein Therapieversuch unter Beachtung der rechtlichen Rahmenbedingungen gerechtfertigt sein. Mit den Patienten sind aber die zu erwartenden positiven aber auch negativen Effekte ausführlich zu diskutieren. Insbesondere sollten keine zu hohen Erwartungen geweckt werden und der Charakter des Therapieversuchs ist klar zu kommunizieren – auch mit der Konsequenz, diesen bei ausbleibenden klinischen Effekten und/oder Auftreten von Nebenwirkungen wieder zu beenden. ■

Literatur bei den Autoren

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierender Autor:

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Schuler

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der

Technischen Universität Dresden

Fetscherstraße 74

E-Mail: Ulrich.Schuler@uniklinikum-dresden.de