

Artikel des Monats

Cannabinoide bei Krebschmerzen

Franjo Grotenhermen

nova-Institut, Chemiapark Knapsack, Industriestraße, D-50354 Hürth, Deutschland

Zusammenfassung

Dieser Artikel des Monats stellt Ergebnisse einer klinischen Studie vor, die in Großbritannien und Rumänien durchgeführt wurde und die Wirksamkeit eines THC:CBD-Cannabisextrakts (Sativex) und eines THC-Cannabisextrakts bei der Behandlung von 177 Patienten mit Krebschmerzen, die eine unzureichende Schmerzreduzierung trotz Einnahme von Opiaten verspürten, beurteilte [Johnson et al. J Pain Symptom Manage, 2010, im Druck]. Sativex führte verglichen mit einem Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der durchschnittlichen Schmerzwerte eines primären Zielparameters, eine numerische Beurteilungsskala von 0 bis 10 (Verbesserung von -1,37 gegenüber -0,69), während der THC-Extrakt eine nicht signifikante Verbesserung (-1,01) verursachte. Demgegenüber gab es verglichen mit dem Placebo eine signifikante Verbesserung des Gesamtschmerzes nach der Kurzform des Brief Pain Inventory in der THC-Gruppe, jedoch eine nicht signifikante Verbesserung nach Sativex.

Stichwörter: Cannabis, THC, Cannabidiol, chronische Schmerzen, Krebs, klinische Studie

Dieser Artikel kann unter der Maßgabe, dass die Originalarbeit korrekt zitiert ist (siehe die unten stehenden Copyright-Informationen), für alle nicht-kommerziellen Zwecke frei aus dem Internet herunter geladen, gedruckt und verteilt werden. Verfügbar online unter www.cannabis-med.org

Adresse des Autors: Franjo Grotenhermen, franjo.grotenhermen@nova-institut.de

Hintergrundinformationen

Vor weniger als 10 Jahren gab es nur sehr begrenzte klinische Daten zum möglichen Nutzen von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen [1]. Mehrere Studien beurteilten ihr analgetisches Potenzial bei akuten Schmerzzuständen, in denen sie nicht selten sogar den Schmerz verstärkten. Zusammengenommen erlaubten klinische Daten zu dieser Zeit keine Schlussfolgerungen zur Rolle von Cannabis und Cannabinoiden bei chronischen Schmerzzuständen und legten nur ein begrenztes Potenzial von Cannabinoiden bei der Behandlung von Schmerzen nahe, was persönlichen Erfahrungen von Patienten, die sich mit Cannabis erfolgreich selbst behandelten, widersprach.

Dieses Bild hat sich innerhalb der vergangenen Jahre geändert. Eine Anzahl klinischer Studien mit verschiedenen Cannabinoidzubereitungen (Dronabinol, Nabillon, Cannabisextrakte, inhalierter Cannabis) hat schmerzlindernde Wirkungen bei verschiedenen chronischen Schmerzzuständen nachgewiesen [5]. Es gibt Hinweise, nach denen Endocannabinoide, die im Rückenmark produziert werden, Schmerzen verstärken

können, indem sie die Aktivität hemmender Neuronen abschwächen [2]. Diese schmerzfördernde Wirkung der Endocannabinoide verschwindet während der Entwicklung chronisch entzündlicher oder neuropathischer Schmerzen. Dies kann den Unterschied der Cannabinoidwirkungen bei akuten und chronischen Schmerzen erklären.

Erfahrungen von Schmerzpatienten wurden im Allgemeinen mit Cannabiszubereitungen mit hohen THC- bzw. Dronabinol-Konzentrationen und sehr niedrigen Konzentrationen anderer Cannabinoide gemacht, da Cannabissorten, die auf dem illegalen Markt erhältlich sind und unter dem Aspekt der Steigerung des Dronabinol-Gehaltes gezüchtet wurden, meistens nur vernachlässigbare Mengen anderer Cannabinoide enthalten [3]. Daher wurde Cannabidiol (CBD) erst in den vergangenen Jahren durch pharmazeutische Unternehmen und wissenschaftliche Institute in die Therapie eingeführt, auch wenn einige Patienten unwissentlich CBD-Wirkungen erfahren haben, besonders wenn sie Cannabischarz (Haschisch), das häufiger als Cannabiskraut (Marihuana) hohe CBD-Konzentrationen enthalten kann, verwendet haben.

Gegenwärtig befinden sich zwei Ganzpflanzen-Cannabisextrakte (Cannador® und Sativex®) in der Forschung oder werden bereits verwendet. Cannador (Institut für klinische Forschung, Deutschland) enthält Dronabinol und andere Cannabinoide (überwiegend CBD) in einem Verhältnis von etwa 2 zu 1 und wird als Kapsel verabreicht (orale Verwendung). Sativex (GW Pharmaceuticals, Großbritannien) enthält Dronabinol und Cannabidiol in einem Verhältnis von etwa 1 zu 1 und wird als Spray in den Mund verabreicht (oromukosale Verwendung). Das pharmakokinetische Profil von THC in Sativex ähnelt dem von THC nach oraler Verwendung, was nahe legt, dass der größte Teil des Extrakts heruntergeschluckt und durch den Magendarmtrakt absorbiert wird [4].

Zusammenfassung des Originalartikels

Johnson et al. (2010) verglichen die Wirksamkeit von Sativex und eines THC-Cannabispflanzenextrakts mit einem Placebo bei der Linderung von Schmerzen von Patienten mit fortgeschrittenem Krebs. Für die Studie in Frage kommende Patienten gaben an beiden Tagen einer zweitägigen Eingangsphase eine Stärke des Schmerzwertes von mindestens 4 auf einer numerischen Beurteilungsskala (NBS) von 0 bis 10 an, trotz einer mindestens einwöchigen Einnahme starker Opiode. Die Patienten behielten diese Opiatmedikation während der Studie bei.

Insgesamt begannen 177 Patienten mit Krebschmerzen die zweiwöchige, doppelblinde, plazebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Patienten wurden in 28 europäischen Zentren, überwiegend in Großbritannien und Rumänien rekrutiert. Sie erhielten zufällig eine Behandlung mit Sativex (n = 60), mit einem THC-Extrakt (n = 58) oder mit einem Placebo (n = 59). Sie ermittelten innerhalb der ersten Woche durch eine selbstständige Titrierung ihre optimale Dosis.

Die gemeinsamen primären Endpunkte der Studie waren die Veränderung der NBS-Schmerzwerte gegenüber dem Ausgangswert und die Verwendung zusätzlicher Schmerzmedikamente. Die NBS-Frage "geben Sie Ihre Schmerzintensität an" wurde von den Patienten dreimal täglich unter Verwendung der beiden Pole "0 = keine Schmerzen" und "10 = sehr starke Schmerzen" beantwortet. Die sekundären Endpunkte umfassten unter anderem die Schlafqualität, den Appetit und den Gesamtschmerz nach der Kurzform des Brief Pain Inventory (BPI-SF). Dieser Schmerzwert ist die Summe der Schmerzwerte aus vier Fragen, die auf einer Skala von "0 = keine Schmerzen" bis "10 = so starke Schmerzen, wie Sie sich vorstellen können" beantwortet werden und nach "Ihren stärksten Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden", "Ihren geringsten Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden", "Ihren durchschnittlichen Schmerzen" und den "Schmerzen, die Sie gerade haben" fragen.

Die Veränderung des mittleren NBS-Schmerzwertes gegenüber dem Ausgangswert war verglichen mit dem Placebo statistisch signifikant (p = 0,014) zu Gunsten

von Sativex (Verbesserung von -1,37 gegenüber -0,69), während die THC-Gruppe eine nicht signifikante Verbesserung zeigte (Verbesserung von -1,01 gegenüber -0,69). Zweimal so viele Patienten, die Sativex nahmen, zeigten verglichen mit dem Placebo (43 % versus 21 %) eine Reduzierung des NBS-Schmerzwertes gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 30 %, während die Zahl der ansprechenden Patienten in der THC-Gruppe der in der Placebo-Gruppe ähnelte (23 % versus 21 %). Es gab gegenüber dem Ausgangswert keine Veränderung in der medianen Dosis der Opioid-Hintergrundmedikation oder der mittleren Dosen an zusätzlicher Schmerzmitteleinnahme zwischen den drei Behandlungsgruppen. Es gab verglichen mit dem Placebo eine signifikante Verbesserung (p = 0,048) des Gesamtschmerzes nach dem BPI-SF in der THC-Gruppe (Behandlungsdifferenz: -4,07), während in der Sativex-Gruppe eine nicht signifikante Verbesserung eintrat (Behandlungsdifferenz: -1,04). Die meisten medikamentenabhängigen Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig stark. Unerwünschte Arzneimittelereignisse, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studiemedikation führten, wurden bei 17 %, 12 % bzw. 3 % bei Sativex, THC-Extrakt bzw. Placebo beobachtet.

Kommentar

Sativex führte zu einer signifikanten Reduzierung des NBS-Schmerzwertes, während dies beim THC-Extrakt nicht der Fall war. Andererseits führte der THC-Extrakt zu einer signifikanten Reduzierung des BPI-SF-Schmerzwertes, während dies bei Sativex nicht zutraf. Während die Autoren aus dem ersten Ergebnis folgerten, dass "THC:CBD-Extrakt wirksam bei der Linderung von Schmerzen bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebschmerzen ist", wird das zweite Ergebnis nicht in der Zusammenfassung und im Ergebnisteil des Artikels erwähnt. Es wird nur in einer Tabelle aufgelistet und in einem Satz in der Diskussion erwähnt, was leicht übersehen werden kann. Wenn diese Art des Umfangs auch zum Teil mit der Tatsache begründet werden kann, dass der NBS-Schmerzwert ein primärer und der BPI-SF-Schmerzwert ein sekundärer Endpunkt war, so hätte ich mir doch eine von den Interessen des Sponsors unabhängige Darstellung der Ergebnisse gewünscht.

Sativex und THC schienen unterschiedliche Aspekte des Schmerzes zu beeinflussen. CBD zeigt viel versprechende eigene therapeutische Wirkungen, darunter krebshemmende, angstlösende und entzündungshemmende Wirkungen durch unterschiedliche Wirkungsmechanismen. Es wurde auch berichtet, dass es "die möglichen unerwünschten Wirkungen von THC durch einen Antagonismus an den CB1-Rezeptoren" reduziert [6]. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass nur ausgewählte THC-Wirkungen am CB1-Rezeptor antagonisiert werden und nicht auch andere, wie zum Beispiel Analgesie und Muskelentspannung. Die Rolle von CBD bei Cannabiszubereitungen ist noch unklar, mit gemischten Ergebnissen im Vergleich zu alleinigem

THC und THC-reichem Cannabis sowohl hinsichtlich therapeutischer als auch unerwünschter Wirkungen. Eine hohe CBD-Konzentration könnte vorteilhaft bei einigen Indikationen sein, während es bei anderen Erkrankungen anders sein könnte.

Interessenskonflikte

Der Autor arbeitet für pharmazeutische Unternehmen, vor allem THC Pharm (Deutschland) und Bionorica Ethics (Deutschland).

Literaturliste

1. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323(7303):13-6.
2. Christie MJ, Mallet C. Endocannabinoids can open the pain gate. *Sci Signal* 2009;2(88):pe57.
3. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF 3rd. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci* 2000; 45(1):24-30.
4. Guy GW, Robson PJ. A Phase I, Open Label, Four-Way Crossover Study to Compare the Pharmacokinetic Profiles of a Single Dose of 20 mg of a Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered on 3 Different Areas of the Buccal Mucosa and to Investigate the Pharmacokinetics of CBME per Oral in Healthy Male and Female Volunteers (GWPK0112). *J Cannabis Ther* 2003(3/4):079-120.
5. Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on Clinical Studies with Cannabis and Cannabinoids 2005-2009. Submitted for publication.
6. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multi-center, 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-Related Pain. *J Pain Symptom Manage*, 2010 in press.