

Cannabis-THC: Stützt neues Wissen die Erfahrung?

Teil 1: Umfassende Querschnittrehabilitation – das Ambulatorium als Quell von Erfahrungen



Dr. med. Regula Spreyermann

Das Konzept der Rehabilitation bei Querschnittgelähmten

Das REHAB Basel war das erste Querschnittszentrum der Schweiz, inzwischen gibt es drei weitere Zentren: das Paraplegikerzentrum in Nottwil, den Balgrist in Zürich und die SUVA-Klinik in Sion.

Der Begründer der Querschnittrehabilitation ist Sir Ludwig Guttmann, er war Neurochirurg und als Chefarzt in Breslau tätig. Wegen seiner jüdischen Herkunft floh er gegen Ende des Zweiten Weltkriegs aus Deutschland und erhielt von der britischen Regierung den Auftrag, in der Nähe von London ein erstes Querschnittszentrum aufzubauen – Stoke Mandeville. Dies sicherlich auch im Zusammenhang mit dem Kriegsgeschehen und den dadurch entstandenen Rückenmarksverletzungen.

Sir Guttmann baute das noch heute gültige Rehabilitationskonzept für Querschnittgelähmte auf, er engagierte sich auch sehr bald für den Sport von Menschen im Rollstuhl, war der Begründer der Paralympics und stellte den Gedanken der «Comprehensive Care», die umfassende Betreuung für Menschen mit Querschnittlähmung, ins Zentrum. Dies beinhaltete –

nach einer stationären Erstrehabilitationsphase – die lebenslange Nachsorge, um auf diese Weise die häufigen Komplikationen bei Querschnittlähmung rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Es ist diesem Ansatz der Rehabilitation und den Erfolgen der Neuro-Urologen zu verdanken, dass die damalige Lebenserwartung eines Menschen mit Querschnittlähmung von einem Jahr auf eine annähernd normale Lebenserwartung heute angestiegen ist; eine Ausnahme bilden hier Menschen mit sehr hoher und kompletter Querschnittlähmung.

Somit gehört zu den heutigen Standards für Querschnittszentren in der Schweiz auch immer die ambulante Nachsorge, die wir über die Jahre aufgrund unserer Erfahrungen und von Beobachtungen unserer PatientInnen zunehmend verfeinert haben.

Jährliche paraplegiologische Standortbestimmung

Heute umfasst eine sogenannte Jahreskontrolle alle Aspekte der Inneren Medizin, einschliesslich der Prävention im Sinne der altersadaptierten allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen, angepasst an die speziellen Gegebenheiten bei Querschnittlähmung. Auch der Bewegungsapparat wird untersucht – weil fast alle ein Problem an der Wirbelsäule haben und aufgrund der Lähmung durch «overuse» zunehmend Gelenkprobleme entwickeln. Dazu kommen die spezifischen Aspekte der Querschnittlähmung, das sind die neurologischen Verlaufuntersuchungen zur Überprüfung, ob Anzeichen für eine sekundäre neurologische Verschlechterung erkennbar sind

(z.B. durch Syringomyelie, Spinalkanalstenose oder Kompressionssyndrome) sowie – ganz wichtig – immer auch die neuro-urologischen Befunde und die Kontrolle der Haut wegen der Dekubitusgefährdung im asensiblen Bereich. Dann folgen die eigentlichen Aspekte der Rehabilitation: die Überprüfung der Hilfsmittel, die Überprüfung der Therapien sowie der sozialen und versicherungsrechtlichen Gegebenheiten.

Alle diese Befunde tragen wir als ÄrztInnen bei der Jahreskontrolle zusammen, erfassen sie elektronisch und werten sie mithilfe des ICF (International Classification of Functioning and Disability) und einem eigens dafür geschaffenen Computerprogramm grafisch aus. Anhand dieser grafischen Darstellung und der erhobenen Befunde beraten wir dann in einem abschliessenden Gespräch am Ende des gleichen Tages unsere PatientInnen aus inter-nistisch-paraplegiologischer Sicht und setzen mit ihnen gemeinsam die Ziele für das weitere Vorgehen.

Aus den Erfahrungen lernen – der Einsatz von Komplementärmedizin

Aus der konsequenten Nachsorge unserer QuerschnittpatientInnen sind sehr viele Beobachtungen und Erfahrungen entstanden, die unsere Therapieansätze verändert haben. So haben wir früh gemerkt, dass die Schulmedizin limitiert ist, was die Behandlung der hauptsächlichen Probleme unserer PatientInnen angeht: Schmerz, Spastik, rezidivierende Infekte. Zwar gibt es Medikamente wie Antiepileptika, Antispastika, Antirheumatika – aber oft helfen sie nicht genügend beziehungsweise verursachen

Nebenwirkungen, die das genügende Dosieren einschränken. Auch sind hoch dosierte Schmerzmittel, auf die lebenslange Zeit des Einsatzes gesehen, aus internistischer Sicht nicht sinnvoll, und oft wollen unsere jungen PatientInnen auch mit möglichst wenigen Medikamenten auskommen, um im Alltag nicht zusätzlich beeinträchtigt zu sein.

Wir setzen deshalb schon seit über zehn Jahren systematisch komplementärmedizinische Therapien ein: Zu Beginn war das Akupunktur, dann folgten zusätzlich Phytotherapie, Homöopathie, Neuraltherapie, und inzwischen verfügen wir auch über ein breites Angebot seitens der Physiotherapie wie zum Beispiel Craniosakraltherapie, Hippotherapie, Watsu, Osteopathie, Viszeraltherapie und vieles mehr.

Bei chronischen Problemen erstellen wir zusammen mit einem erfahrenen Komplementärmediziner individuelle komplementärmedizinische Behandlungskonzepte. Das Ansprechen darauf überprüfen wir mittels Schmerz- und Spastikprotokollen – und nehmen bei ungenügendem Ansprechen gegebenenfalls Anpassungen vor.

Cannabis – ein Tipp aus der Erfahrung unserer PatientInnen

Der Hinweis auf Cannabis als möglicherweise sehr hilfreiches Medikament kam ebenfalls im Rahmen der Nachsorge zur Sprache: In den Achtziger- und Neunzigerjahren gab es immer wieder Rückmeldungen von PatientInnen, die über ein gutes Ansprechen ihrer Spastik auf Cannabiskonsum berichteten. Es gab auch damals viele jüngere Menschen, die Joints rauchten. In den USA war sehr gutes «Gras» in Apotheken zur medizinischen Behandlung von

Asthma erhältlich – und wir betreuten im Ambulatorium eine eigentliche «Kolonie» von künstlerisch beziehungsweise lebenskünstlerisch veranlagten jungen Querschnittgelähmten, die nach einem Unfall mit ihrer SUVA-Rente in Griechenland bescheiden lebten und uns in der Jahreskontrolle vom positiven Einfluss von Cannabiskonsum, Sonne und warmem Meer berichteten. Aber auch aus der Schweiz kamen Meldungen von meist inkomplett gelähmten PatientInnen, die durch ihre Spastik zusätzlich enorm gehindert waren und über eine deutliche Verbesserung der Situation durch Cannabiskonsum berichteten – sei es in Form von Joints oder Tee beziehungsweise «Guetzli». So entstand damals bei Herrn Dr. med. M. Mäder und Frau Dr. med. U. Hagenbach die Idee, diesen Angaben mittels einer wissenschaftlichen Studie nachzugehen – motiviert durch unsere Frustrationen mit den herkömmlichen Antispastika wie Lioresal, Dantamycin und Musaril beziehungsweise Valium mit ihren oft bescheidenen Wirkungen, vor allem gegen die einschliessende Spastik und die hohe Rate zentraler Nebenwirkungen. Sorgfältig wurden die Kriterien definiert, um den wissenschaftlichen Anforderungen zu genügen, denn es war klar, dass aufgrund des Inhaltes an diese Studie maximale Anforderungen gestellt würden. Schliesslich rekrutierten wir im Ambulatorium die infrage kommenden Patientinnen und Patienten. Die eigentliche Studie startete mit 25 PatientInnen, der Wirkstoff wurde standardisiert in Form von Marinol eingesetzt, damals aus den USA mit Ausnahmebewilligungen importiert. Dann mussten zuerst zwei Phasen Dosisfindung studiert werden – einmal per os und einmal rektal –, und erst dann konnte in Phase

drei klinisch der Einfluss von THC auf die Spastik bei QuerschnittpatientInnen randomisiert und doppelblind getestet werden. Minutiös wurden mittels standardisierter Untersuchungstechniken der Effekt auf die Muskelspastik, aber auch die Auswirkung auf die Blasenaktivität und die allfälligen kognitiven Effekte protokolliert. Die sehr sauber durchgeführte Studie zeigte klar einen signifikant positiven Effekt auf die Spastik, hervorgerufen durch Tetrahydrocannabinol in einer Dosis von mindestens 15 bis 20 mg täglich. Limitiert ist die Aussage dieser Studie einzig durch die geringe Anzahl auswertbarer PatientInnen: Es gab viele Drop-outs durch Schmerzen beziehungsweise unerwünschte psychologische Nebenwirkungen. Die ganzen Untersuchungen und Auswertungen liefen bis ins Jahr 2002; 2003 folgten erste Veröffentlichungen, und 2007 gelang dann die Publikation der Ergebnisse im «Spinal Cord», der Fachzeitschrift unserer internationalen Gesellschaft für Paraplegie (ISCOS).

In der Zwischenzeit hatten sich aber die Gesetzgebung und die polizeilichen Kontrollen in der Schweiz verschärft, insbesondere den Eigenkonsum von Cannabis betreffend, sodass das Thema Cannabis für den medizinischen Gebrauch immer einmal wieder unter den Tisch zu fallen drohte – trotz der erfreulichen Ergebnisse unserer Studie, aber auch derjenigen von Claude Vaney mit MS-PatientInnen aus dem Jahr 2004. Dazu trugen auch jene Publikationen bei, die zunehmend warnten vor den erheblichen kognitiven Nebenwirkungen der heute viel potenteren «In-grown»-Cannabisprodukten bei Jugendlichen. ◆

Teil 2: Einsatz von Cannabiswirkstoff im Ambulatorium bei QuerschnittspatientInnen heute – Spastik und neuropathische Schmerzen



Dr. med. Holger Lochmann

Im Ambulatorium des REHAB Basel betreuen wir unsere zuvor stationär rehabilitierten QuerschnittspatientInnen ambulant lebenslang weiter, wobei neben den klassischen Diagnosen wie unfallbedingte Para- und Tetraplegie auch immer öfter multimorbide ältere PatientInnen, krankheitsbedingte Lähmungen sowie andere Paraplegie-ähnliche Krankheitsbilder den Alltag ausmachen. Durch unsere Zusammenarbeit mit dem Universitäts-Kinderspital Basel zählen zunehmend PatientInnen mit spastischer Zerebralparese im Erwachsenen- und Jugendalter zu unserem PatientInnenstamm. Als Kompetenzzentrum erhalten wir auch Zuweisungen aus der Region für meist schwer betroffene PatientInnen direkt von den Hausärzten oder Spezialisten, wenn spezifische Dienstleistungen erbracht werden können.

Zwei für fast alle unsere PatientInnen relevante Themen sind – unabhängig von der Diagnose – die Behandlung von Spastik und neuropathischen Schmerzen.

Für beide Gebiete bietet sich die Behandlung mit Cannabiswirkstoffen an, wie mittlerweile schon in mehreren internationalen Studien sowie auch aus der eigenen Erfahrung und wissenschaftlichen Arbeit belegt werden konnte (Kogel et al. 1995; Hagenbach et al. 2003 [REHAB Basel]; Svendsen et al. 2004; Wissel et al. 2006; Pinsger et al. 2006; Berman et al. 2007; Hagenbach et al. 2007 [REHAB Basel]; Narang

et al. 2008; Pooyania et al. 2010; Novotna et al. 2011).

Zur Spastikbehandlung sind in erster Linie die verschiedenen physiotherapeutischen und ergotherapeutischen Massnahmen indiziert wie auch die medikamentöse Therapie mit den zur Verfügung stehenden Substanzen: Baclofen, Tizanidin, Tolperison, Dantrolen und Benzodiazepine wie Diazepam, Tetrazepam und Clonazepam. Heute stehen ausserdem Botox intramuskulär, die intrathekale Baclofenpumpe sowie neuroorthopädische Eingriffe und interventionelle Methoden bei fokaler oder therapieresistenter Spastik zur Verfügung.

Leider ist die Toleranz der PatientInnen gegenüber den klassischen Medikamenten, speziell im fortgeschrittenen Alter, aufgrund der bekannten Nebenwirkungen, reduziert, oder es kommt im Laufe der Jahrzehnte zum Wirkungsverlust beziehungsweise zur Interaktion mit neuen, zusätzlich verordneten Medikamenten.

Für die Therapie neuropathischer Schmerzen verwenden wir die Antiepileptika Pregabalin, Gabapentin und Carbamazepin, oft in Kombination mit Opiaten bis hin zur intrathekalen Gabe von Morphin/Clonidin. Auch der Einsatz von Schmerzmodulatoren aus der Reihe der Antidepressiva ist gängig.

Cannabis-THC: eine zusätzliche Therapiemöglichkeit

Pro Jahr verordnen wir bei zirka 5 bis 10 PatientInnen neu ein THC-Präparat. Bei Neuverordnungen verwenden wir die bekannte ölige Lösung Dronabinol 2,5 Prozent im Tropffläschchen, im Normalfall mit Dosen zwischen 5 und 20 mg pro Tag. Dies jeweils nach genauer Aufklärung der PatientInnen sowie entsprechender Einwilligung und nach der Evaluation anderer möglicher Therapieoptionen. Zu beachten ist eine gute Compliance für das Gelingen der Behandlung, was speziell bei PatientInnen

mit kognitiven Defiziten abgewogen werden muss.

Wir verwenden THC aktuell lediglich als «Add-on»- beziehungsweise «Last-line»-Therapie, da einerseits die Verordnung via Bewilligung des BAG aufwändig und zeitlich limitiert ist und andererseits die Kosten nur im Einzelfall über die Versicherung gedeckt und bis zehnmal höher als die der Standardpräparate sind; beides erschwert die Verordnung der THC-Präparate erheblich. Das BAG kann die Anwendung von Dronabinol (THC synthetisch oder natürlich) oder Sativex (Mundspray aus dem Ausland importiert) erlauben. Die Anwendung von Sativex erfordert, neben der speziellen Vollmacht, die Erlaubnis zum Import von Swissmedic. In der Schweiz realisieren zwei Apotheken in Langnau und Herisau die «préparation magistrale» von Dronabinol.

Als konkretes Beispiel soll hier ein Vergleich der oralen Tagestherapiekosten aufgezeigt werden:

- ◆ Therapiekosten Dronabinol bei einer Dosis von 20 mg/Tag: Fr. 32.– täglich (bei Verwendung von Tropffläschchen mit 1000 mg à Fr. 1600.–)
- ◆ Therapiekosten Baclofen bei einer Dosis von 100 mg/Tag: Fr. 3.26 (1 Packung mit 50 Tbl. à 25 mg kostet Fr. 40.75).

Aktuelle Therapieerfahrungen

Für querschnittgelähmte PatientInnen ist gemäss der eigenen Beobachtung die Ansprechrate für die Dronabinoltherapie bei ungefähr 50 Prozent anzusetzen, wobei im Voraus die positive Wirkung ungewiss ist beziehungsweise nur bei früherem Cannabiskonsum oder früherer Behandlung mit Cannabispräparaten eingeschätzt werden kann. Im Optimalfall sprechen sowohl die Spastik als auch die neuropathischen Schmerzen positiv auf die Dronabinolthe-

rapie an und sind die zentralen unerwünschten Nebenwirkungen gering oder fehlend. Zusätzlicher Benefit kann auch eine positive Auswirkung von Dronabinol auf die sehr häufig anzutreffende Blasen-Detrusor-Überaktivität sein, wie dies vor allem aus der MS-Forschung bekannt ist. Bei kachektischen PatientInnen ist auch eine gesteigerte Appetenz wünschenswert – nicht jedoch bei unseren primär bereits übergewichtigen RollstuhlfahrerInnen mit bestehenden metabolischen Problemen, hier führt die Gewichtszunahme eher zum Abbruch des Therapieversuches.

Zusammenfassend steht uns mit Dronabinol eine interessante Möglichkeit zur Behandlung unserer PatientInnen zur Verfügung, welche jedoch nur in ausgewählten Fällen und mit einem erhöhten Aufwand zur Anwendung kommt.

Für die Zukunft wünschen wir uns eine Erleichterung des Verschreibungsablaufs sowie eine garantierte Kostenübernahme der beteiligten Versicherungen, da die Evidenz auch anhand der nun vielzähligen wissenschaftlichen Arbeiten immer besser belegt ist. Ein Schritt dahin wurde mit der Revision des Betäubungsmittelgesetzes vom 1. Juli 2011 bereits getan. Die Cannabistherapiekosten müssen dringend gesenkt werden. Einer medizinisch kontrollierten (Natur-)THC-Abgabe auf Rezept, wie von C. Vaney Anfang 2011 in Aussicht gestellt, stehen wir offen gegenüber, wobei bei vielen unserer PatientInnen die Fragen bezüglich Arbeitsfähigkeit und Fahrtauglichkeit nicht vernachlässigt werden dürfen. ◆

Anschriften der Referenten

Dr. med. Regula Spreyermann, leitende Ärztin

Dr. med. Holger Lochmann

REHAB Basel, Zentrum für Querschnittgelähmte und Hirnverletzte

Schweizerisches Paraplegikerzentrum Basel

r.spreyermann@rehab.ch

h.lochmann@rehab.ch

Referenzen (alphabetisch):

Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112(3): 299–306.

Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurology* 2007; 14(3): 290–296.

de Ridder D, Constantinescu CS, Fowler C, Kavia R, Sarantis N. Randomised controlled study of cannabis-based medicine (Sativex®) in patients suffering from multiple sclerosis associated detrusor overactivity. 22nd Congress of the ECTRIMS, 27–30 September 2006, Madrid, Spain.

Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R. Tetrahydrocannabinol for treatment of chronic pain. Article in German. *Pain* 2001; 15(3): 200–4.

Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17(6): 636–41.

Hagenbach U, Ghafoor N, Brenneisen R, Luz S, Mäder M. Clinical investigation of Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an alternative therapy for overactive bladders in spinal cord injury (SCI) patients? Abstract, 2001 Congress on Cannabis and the Cannabinoids, International Association for Cannabis as Medicine, 25–27 October 2001, Cologne, Germany.

Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grothenhermen F, Brenneisen R, Mäder M. The treatment of spasticity with Delta-9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45(8): 551–62.

Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(11): 1349–59.

Kogel RW, Johnson PB, Chintam R, Robinson CJ, Nemchausk BA. Treatment of spasticity in spinal cord injury with dronabinol, a tetrahydrocannabinol derivative. *American Journal of Therapeutics* 1995; 2(10): 799–805.

Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008; 9(3): 254–64.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; the Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, pla-

cebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011 Mar 1.

Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Polz W. Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain – a randomized controlled trial. Article in German. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118(11–12): 327–35.

Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(5): 703–7.

Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(10): 840–8.

Svensden KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329(7460): 253.

Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 2004; 10(4): 417–24.

Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneisen C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006; 253(10): 1337–41.

Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A, on behalf of the UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9385): 1517–1526