

# Chronische Schmerzen

## Wie und wann wirkt Cannabis?

Das Endocannabinoidsystem (ECS) kontrolliert eine Vielzahl lebenswichtiger Funktionen. Ein suboptimaler Tonus des ECS in bestimmten Regionen des Nervensystems wird mit Störungen assoziiert, die auch mit Schmerzen verbunden sind. Über die exogene Zufuhr von Cannabinoiden können Schmerz- und Entzündungsvorgänge moduliert werden. Studien zeigten bei verschiedenen chronischen Schmerzen geringe bis mässige, in Einzelfällen grosse schmerzlindernde Effekte. Personen mit chronischen neuropathischen Schmerzen und Stresssymptomen scheinen besonders zu profitieren.

Von Prof. Dr. Matthias Karst



### Fallbeispiel:

Ein gut integrierter 60-jähriger Mann stellt sich mit vor allem nachts auftretenden schmerzhaften spastischen Krämpfen in den Beinen und Armen vor, die auf eine immunvermittelte Neuropathie zurückgeführt werden. Dadurch massiv gestörter Nachtschlaf. Basistherapie mit Rituximab und Immunglobulinen.

In der Vergangenheit guter Effekt unter Flupirtin retard 400 mg, das wegen Lebertoxizität 2018 vom Markt genommen wurde. Unter Gabapentin, Pregabalin, Amitriptylin und Mirtazapin keine Linderung. Unter Opioiden (Tilidin, Hydro-morphon) keine Wirkung und Zunahme der Schlafstörungen. L-Dopa ohne Einfluss auf die Beschwerden. Nach Kostenzusage durch den Kostenträger Verordnung von Dronabinol. Nach Eintitrierung bis 5 mg zur Nacht deutlicher Rückgang der nächtlichen Schmerzen und relevante Verbesserung des Nachtschlafs. Allerdings kommt es hierunter zu Durchfall und zur Neigung von Übelkeit. Aus diesem Grund Wechsel zu einem oralen Cannabisvollextrakt (THC10: CBD10 10 mg/ml). In der Dosierung von 10 mg zur Nacht wird ein sehr gutes Therapieergebnis ohne Nebenwirkungen erreicht. Die noch zuvor eingesetzten (nicht-wirksamen) Substanzen Mirtazapin und Gabapentin konnten vollständig abgesetzt werden.

Das ECS setzt sich zusammen aus spezifischen Cannabinoidrezeptoren (CB1, CB2) und endogenen Liganden. Rezeptorabhängige und rezeptorunabhängige Effekte, die zur Schmerzlinderung beitragen können, sind (1):

- Reduktion der nozizeptiven Transmission
- Antiinflammation, Antifibrosierung
- Aktivierung von Schmerzhemmbahnen
- Reduktion der zentralen Stressantwort
- Initiierung antihyperalgetischer Mechanismen

Dabei ist wichtig zu verstehen, dass bei chronischen Schmerzen inflammatorische und psychische Faktoren eine enorm wichtige Rolle spielen.

### Wie steht es um die Wirksamkeit?

In einer sehr heterogenen Gruppe randomisierter kontrollierter Studien, die Daten von ca. 2500 Patienten umfassen, zeigte sich eine geringe bis mässige, teilweise auch grosse Wirksamkeit von Cannabinoiden und Cannabisblüten bei chronischen Schmerzen, in der Regel als Zusatzmedikation zu anderen Wirkstoffen (1, 2). Metaanalysen dieser Studien stellten die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen infrage, was insbesondere mit Informationen aus Anwendungsbeobachtungen in Widerspruch steht (7). Mögliche Gründe für die geringe externe Evidenz aus Metaanalysen sind (1–3):

- die starke klinische Heterogenität der Studien
- Fehler in der statistischen Aufbereitung der Daten
- das Verwenden verschiedener Cannabinoide und Dosierungen
- die kurze Dauer der Studien
- die Komplexität von Schmerzpatienten
- die Verwendung falscher Outcomeparameter.

So ist schon lange bekannt, dass Cannabinoide eher die mit den chronischen Schmerzen verbundenen negativen Affekte, Anspannungssymptome und Schlafstörungen verbessern und weniger direkt die Schmerzintensität beeinflussen (3, 4). Aus diesem Grund ist es auch nachvollziehbar, dass vor allem neuropathische Schmerzen auf Cannabinoide ansprechen, da diese Art Schmerzen die Betroffenen in besonderer Weise «nerven», zum Beispiel dadurch, dass sie auch in Ruhe auftreten. Darüber hinaus erklären diese Zusammen-

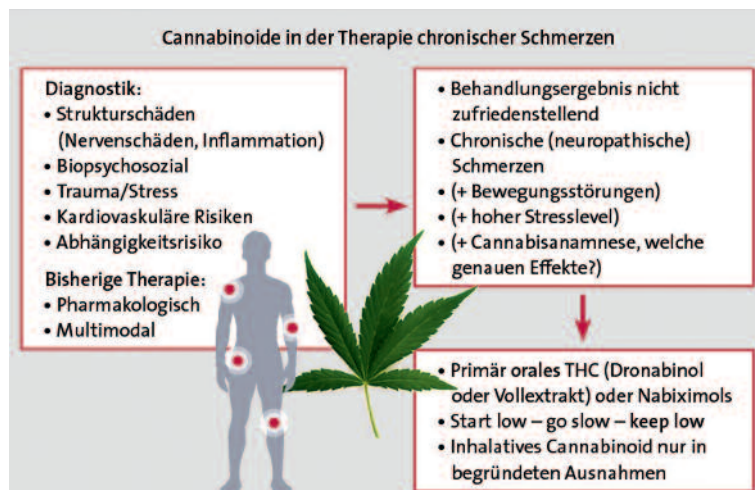


Abbildung: Klinisches Vorgehen bei der Verordnung von Cannabinoiden

hänge auch, warum am ehesten diejenigen chronischen Schmerzpatienten von Cannabinoiden profitieren, die stark «gestresst» sind, meist durch die chronischen Schmerzen selbst, aber auch durch vorbestehende oder zeitgleich bestehende psychosoziale Faktoren. Aus einer Querschnittsbefragung (5) wird geschätzt, dass in Deutschland etwa zwei bis drei Millionen Menschen zeitgleich mit den chronischen Schmerzen auch psychisch stark belastet sind. «Fibromyalgiesyndrom» und «Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren» sind die dabei am häufigsten verwendeten ICD-10-Kodierungen.

Patienten mit chronischen Schmerzen werden zu 70% von Allgemeinärzten, zu 27% von Orthopäden und nur zu 2% von Schmerztherapeuten betreut (6). Etwa jeder fünfte Patient in hausärztlichen Praxen klagt über chronische Schmerzen (7). Rücken- und Gelenkschmerzen sind sehr häufig, ebenso die Komorbiditäten Angst, Depression, Somatisierung und Posttraumatische Belastungsstörung. Organbefunde und Ausmass der geklagten Beeinträchtigungen korrelieren häufig nicht (7). Liegen keine unmittelbar behandelbaren Organ-

störungen vor beziehungsweise ist der funktionelle Schmerzanteil sehr hoch, ist die funktionelle Wiederherstellung das Ziel der Behandlung (nicht in erster Linie die Schmerzreduktion). Medikamente, in manchen Fällen auch Cannabinoide und Cannabisblüten, können im Sinne einer überbrückenden und unterstützenden Funktion zur funktionellen Wiederherstellung beitragen.

### Wann kann welches Cannabinoid eingesetzt werden?

Bei der Frage, ob Cannabinoide zum Einsatz gelangen können, sind folgende Fragen von grösster Wichtigkeit, woraus sich ein strukturiertes Vorgehen ergibt:

- Welche Bedeutung haben Strukturschäden an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Schmerzen?
- Wie hoch ist der Anteil an Nervenschmerzen?
- Wie stark ist der Patient psychisch belastet?
- Liegen Traumata vor, besteht eine Posttraumatische Belastungsstörung?
- Welche bisherigen Therapieansätze sind erprobt worden?
- Ist die Schmerztherapie in ein Gesamtkonzept (psychotherapeutische und physiotherapeutische Verfahren) eingebunden?

Bei der Frage, welches Cannabinoid zum Einsatz gelangt, ist folgendes Vorgehen zu empfehlen:

- Primär orales Cannabinoid (Dronabinol, Cannabisvollextrakt).
- Immer mit der kleinsten Dosierung beginnen (z.B. 0,5–1 mg THC/Tag).
- Nur sehr langsame Dosissteigerung (z.B. Erhöhung um 1 mg pro Woche).
- Bei geringen Tagesdosen bleiben (z.B. 5–10 mg/Tag).
- Eine bis maximal drei Gaben pro 24 Stunden.

Die genannte Vorgehensweise entspricht der klinischen Erfahrung, dass die Wirkdauer oral gegebener Cannabinoide

Tabelle:  
**Nebenwirkungen und Kontraindikationen von THC-haltigen Cannabinoiden und Cannabisblüten**

Typische Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Eingeschränkte Indikationen	Zusatzbemerkungen
Müdigkeit Schwindel Mundtrockenheit Beeinflussung von Gedächtnisfunktionen (z.B. Angst) Gewichtszunahme motorische Beeinträchtigungen kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Tachykardie, Hypertonie) gastrointestinale Nebenwirkungen (Durchfall, Übelkeit)	Psychotische Erkrankungen (z.B. Schizophrenie) Schwere Persönlichkeitsstörungen Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. schwere Herzinsuffizienz) Schwangerschaft und Stillzeit	Lebensalter unter 21 Krampfanfälle Schwere Leber- und Nierenerkrankungen	Körperliche und psychische Abhängigkeit bei diesbezüglichen Risikofaktoren des Patienten möglich. Aus diesem Grund Anwendung nur, wenn patientenseitig die Voraussetzungen gegeben sind und der Einsatz in ein Gesamtkonzept eingebunden ist. Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, die über CYP450 metabolisiert werden (z.B. Amitriptylin und Fentanyl), möglich.

sehr lange sein kann – wahrscheinlich spielen aktive Stoffwechselprodukte hierbei eine Rolle – und niedrige Dosierungen in der Regel ausreichen. So kann das Auftreten von Nebenwirkungen (*Tabelle*) weitgehend vermieden werden. Wird mit einer Cannabinoidtherapie begonnen, ist es nicht notwendig, die zuvor bestehende Medikation abzusetzen. Wenn der Patient auf das Cannabinoid anspricht, kann versucht werden, die vorbestehende Medikation zu verändern (insbesondere Reduktion der Dosierungen von Opioiden).

Stellen sich Patienten vor, die Cannabisblüten im Sinne einer Selbstmedikation inhaliert haben, sollte immer für den Einsatz einer oralen oder oromukosalen Verabreichung plädiert werden, da auch bei Verdampfung eine Lungenbelastung besteht und die Pharmakokinetik durch hohe Spitzenspiegel und kurze Wirkzeiten ungünstig ist. Die bei Inhalation auftretenden Effekte erhöhen das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit. Bei Verwendung des oromukosalen Mundsprays (Sativex Spray) ist darauf zu achten, dass die Startdosis (1 Hub) bereits einer Dosierung von 2,7 mg THC entspricht und bei bis zu 20% der Anwender Schleimhautschäden im Mundbereich auftreten können. Ein Vorteil der Inhalation kann der schnelle Effekt bei Akutereignissen (z.B. Migräneattacke) und die geringere Akkumulation von 11-OH-THC sein, das im Vergleich zu THC als psychoaktiver gilt. Cannabinoid- und Terpenzusammensetzungen können sich in den Cannabispflanzen unterscheiden, so dass es zu einem individuell unterschiedlichen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil kommt (8). Wirkverstärkung und Reduktion von Nebenwirkungen bei Vollextrakten und Cannabisblüten werden als Entourage-Effekt bezeichnet.

Wie bei jedem anderen Medikament, das im ZNS-Bereich seine Wirkung entfaltet, kann die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt werden. Die Kommunikation darüber sollte durch Unterschrift des Patienten dokumentiert werden. Auch hier hat die orale – nach Zeitintervallen – eingenommene Cannabinoidtherapie Vorteile.

An Cannabinoiden, die nicht in das Zentralnervensystem gelangen und die antifibrosierend, antientzündlich und analgetisch wirken, wird gearbeitet (9, 10). **x**

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Matthias Karst  
Arzt für Anästhesiologie, Spezielle Schmerztherapie, Psychotherapie, Akupunktur, Palliativmedizin – Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin – Schmerzzambulanz  
Medizinische Hochschule Hannover  
D-30625 Hannover

#### Interessenkonflikte:

M. Karst hat von Bionorica Ethics GmbH Vortragshonorare erhalten.

Der Artikel erschien zuerst in *Der Allgemeinarzt*, 2019; 41 (9) Seite 48–52. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung.

Der Originaltext wurde mit Genehmigung des Autors durch die Redaktion leicht gekürzt.

#### Literatur:

1. Karst M. Cannabinoide in der Schmerzmedizin. *Schmerz* 2018; 32: 381–396.
2. 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(1): 135–144.
3. Karst M, Passie T. Considerable heterogeneity. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(9): 143.
4. Karst M, Wippermann S, Ahrens J: Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity. *Drugs* 2010;70(18): 2409–2438.
5. Häuser W, Schmutzer G, Henningsen P, Brähler E: Chronische Schmerzen, Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Schmerz* 2014;28: 83–492.
6. Diel M, Korczak D: Versorgungssituation in der Schmerztherapie in Deutschland im internationalen Vergleich hinsichtlich Über-, Unter- oder Fehlversorgung. *Schriftenreihe Health Technology Assessment* 2011; Band 111.
7. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-036L\\_S1\\_Chronischer\\_Schmerz\\_2013-10-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-036L_S1_Chronischer_Schmerz_2013-10-abgelaufen.pdf), letzter Zugriff 02.03.2019.
8. Russo EB, Marcu J: Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol* 2017; 80: 67–134.
9. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U: Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(13): 1757–1762.
10. [www.corbuspharma.com](http://www.corbuspharma.com), letzter Zugriff 02.03.2019.



DoXli meint:

Wer zweideutig denkt, hat eindeutig mehr zum Lachen.