

# Cannabinoide und Demenz

Demenzerkrankungen nehmen weltweit zu, was mit einer alternden Bevölkerung zusammenhängt. Dabei ist die Alzheimer-Erkrankung die häufigste Form. Demenz ist gekennzeichnet durch den Verlust des Gedächtnisses, der kognitiven Fähigkeiten und des unabhängigen täglichen Funktionierens. Derzeit gibt es keine heilende Behandlung für Demenz. Die Behandlung der häufig auftretenden verhaltensbezogenen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD) ist teilweise wirksam und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Cannabinoide sind lipophile Moleküle, die auf die CB1- und CBD2-Rezeptoren einwirken. Diese sind wichtig für biologische Prozesse wie Schlaf, Appetit, Gedächtnis und Gehirn. Cannabinoide könnten sich positiv auf die Amyloidbildung bei der Alzheimer-Erkrankung, der Hauptform der Demenz, aber auch auf BPSD-Symptome auswirken. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich derzeit auf Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Im Zusammenhang mit Demenz und BPSD könnte THC bei der damit verbundenen Spastik und möglichen Schmerzen oder Appetitlosigkeit von Nutzen sein, während CBD wahrscheinlich besser auf Schlaf, Unruhe und Angst wirkt. Schweizer Ärzte haben die Möglichkeit, Medikamente auf Cannabinoidbasis verschreiben, auch bei Demenz und BPSD, wenn sie die eidgenössischen Verschreibungsvorschriften einhalten. Bei schwerer BPSD im Zusammenhang mit Demenz, die nicht ausreichend auf die Standardbehandlung anspricht, empfehlen wir einen individuellen Versuch mit Medikamenten auf Cannabinoidbasis, beginnend mit ausschliesslich CBD oder einem niedrigen THC-Gehalt. Unserer Erfahrung nach sind ein THC:CBD-Verhältnis von 1:2 oder 1:3 und eine langsame Steigerung der Dosierung bis zu 30 mg THC/60 mg CBD täglich gut verträglich. Diese Dosis kann einen verbesserten Schlaf, weniger Verhaltensprobleme und die Absetzung anderer psychoaktiver Substanzen ermöglichen.

Foto: zVg



Barbara Broers

Foto: zVg



Federica Bianchi

von Barbara Broers<sup>1</sup>, Federica Bianchi<sup>1</sup>

## Einführung

Demenz ist ein Begriff für mehrere Krankheiten, die eine Reihe von Symptomen hervorrufen, darunter den Verlust des Gedächtnisses, der kognitiven Funktionen und der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen. Die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen kann mit Veränderungen der Stimmung, der emotionalen Kontrolle, der Verhaltenskontrolle und der Motivation einhergehen oder ihnen sogar vorausgehen. Abgesehen von den psychologischen Folgen hat Demenz erhebliche körperliche, soziale und wirtschaftliche Auswirkungen sowohl für die Betroffenen selbst als auch für die sie betreuenden Personen (1).

Derzeit sind weltweit rund 55 Millionen Menschen an Demenz erkrankt. In Anbetracht der globalen Zunahme und der Alterung der Bevölkerung schätzt die WHO, dass diese Zahl bis 2030 auf 78 Millionen ansteigen wird. Gemäss Alzheimer Schweiz lebten im Jahr 2022 in der Schweiz 150 000 Personen mit Alzheimer oder einer anderen Form von Demenz (2).

<sup>1</sup> Abteilung für Primärversorgung, Universitätskliniken Genf

Auch wenn die Forschung für eine wirksame Behandlung weiterläuft, gibt es derzeit keine Heilung für Demenz. Die Pflege konzentriert sich darauf, die Krankheit zu verlangsamen und das Wohlbefinden sowie die Lebensqualität zu verbessern (1, 3).

Die häufigste Ursache von Demenz ist die Alzheimer-Erkrankung (60–70 %), die durch abnorme Amyloidablagerungen gekennzeichnet ist, die Plaques in und um die Gehirnzellen bilden (3). Weitere Formen sind die vaskuläre Demenz, die Demenz mit Lewy-Körperchen, die frontotemporale Demenz und die Demenz im Zusammenhang mit Schlaganfall, HIV, schädlichem Alkoholkonsum, Ernährungsmängeln oder wiederholten Traumata (1). Alle Formen sind progressiv. Neuropsychiatrische oder verhaltensbezogene und psychologische Symptome der Demenz (BPSD) treten bei den meisten Patienten im Verlauf der Krankheit auf und umfassen Unruhe, Reizbarkeit, Wahnvorstellungen und Apathie. Sie stellen oft die grösste Herausforderung für Angehörige und Pflegepersonal dar (4).

Cannabinoide könnten für die Behandlung von Demenz und damit verbundenen Symptomen von Interesse sein. In-vitro- und In-vivo-Forschungen legen nahe, dass Cannabinoide neuroprotektive, immunsuppress-

sive, antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften haben (4). Vor fast 10 Jahren schlugen Aso und Ferrer (5) vor, dass Cannabinoide die Bildung von Amyloidplaques und die neurofibrilläre Degeneration bei der Alzheimererkrankung verringern könnten. Auch wenn diese potenziell heilende Wirkung von Cannabinoiden in klinischen Studien nicht bestätigt wurde, gibt es Hinweise darauf, dass Cannabinoide bei Demenzpatienten, die häufig älter sind und eine Polymedikation haben, sicher verabreicht werden können und sich positiv auf die BPSD auswirken können (4, 6).

2017 wurden wir von einem auf Demenzpflege spezialisierten Altersheim in Genf kontaktiert, das mit einer schwer dementen Patientin mit BPSD konfrontiert war. Eines der schwierigsten Symptome war fast ununterbrochenes Schreien, was die anderen Patienten und das Personal zur Verzweiflung trieb. Verschiedene Psychopharmaka waren ausprobiert worden, ohne ausreichende Wirkung oder mit zu vielen Nebenwirkungen (vor allem zu starke Sedierung). Eine Ausnahmegenehmigung für die Verschreibung von Nabiximol wurde beim Bundesamt für Gesundheit eingeholt, und kurz nach der Einführung hörte die Patientin auf zu schreien, ohne dass eine offensichtliche Nebenwirkung der Cannabinoide festgestellt wurde. Der Direktor und der Arzt der Einrichtung luden uns ein, die mögliche weitere Verwendung von Medikamenten auf Cannabinoidbasis für weitere ihrer Patienten mit BPSD zu besprechen. Seitdem haben wir einen langen Weg offener Machbarkeitsstudien durchlaufen, um die Akzeptanz, die kurz- und langfristige Sicherheit, die beste Medikation und die pharmakologischen Wechselwirkungen zu ermitteln (4, 7). Ausserdem hat eine soziologische Studie über Personal und Familienangehörige (8) zu einer RCT geführt, die vor Kurzem starten konnte (9).

Bei unserer jahrelangen Arbeit zum Thema Cannabinoide und Demenz ist uns aufgefallen, dass die meisten Übersichtsarbeiten über medizinische Cannabinoide Studien mit verschiedenen verwendeten Medikamenten (Tinkturen, Öl, Kapseln, inhaliertes Cannabis), synthetischen oder vollpflanzlichen Medikamenten, kombinieren (10). Auch die Dosierungen wurden oft nicht erwähnt. Die allgemeinen Schlussfolgerungen, die häufig dahingehend lauten, dass es für verschiedene medizinische Indikationen nicht genügend Beweise gibt, können auf unzureichende Dosierungen, galenische Formen oder Arten von Cannabinoiden zurückgehen. Wir wissen jetzt, dass Cannabis eine komplexe Pflanze mit verschiedenen Cannabinoiden mit unterschiedlichen Wirkungen ist. Das meiste Wissen bezieht sich heute auf Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Eine Kombination der beiden könnte bessere Ergebnisse liefern (11). Im Zusammenhang mit Demenz und BPSD könnte THC bei der damit verbundenen Spastik und möglichen Schmerzen oder Appetitlosigkeit von Vorteil sein (8), während CBD wahrscheinlich besser auf Schlaf, Unruhe und Angst wirkt (11). Wir haben vor Kurzem eine Übersicht über veröffentlichte und geplante klinische Studien zu Cannabinoiden bei Patienten mit schwerer Demenz und BPSD seit 2005 erstellt, wobei wir uns auf die Wirksamkeit, Sicherheit, Art und Dosierung von Medikamenten auf Cannabinoidbasis (CBD/THC) konzentriert haben (12), die wir in der Folge zusammenfassen.

Wir werden auch versuchen, unsere Erfahrungen mit der Durchführung einer randomisierten klinischen Studie mit einer verbotenen Substanz in einer besonders gefährdeten Bevölkerungsgruppe weiterzugeben, und schliessen mit einigen praxisbezogenen Empfehlungen für den Schweizer Kontext.

### Zusammenfassung der Erkenntnisse über Demenz und Cannabinoide

Diese Zusammenfassung basiert auf 16 Studien, die nach 2005 veröffentlicht wurden und in denen Medikamente auf Cannabinoidbasis zur Behandlung von Demenz mit Schwerpunkt auf Verhaltenssymptomen eingesetzt wurden. Darunter befanden sich 5 veröffentlichte RCT (13–17), 3 veröffentlichte Open-Label-Studien (3, 18, 19) und 8 geplante Studien (7 RCT) (9, 20–25).

Insgesamt haben wir festgestellt, dass sich die klinischen Studien über den Einsatz von Cannabinoiden bei Demenz hauptsächlich auf schwere Demenz und BPSD sowie Schmerzen konzentrieren, nicht aber auf andere Symptome.

In älteren Studien wurde hauptsächlich synthetisches THC in eher niedriger Dosierung (< 5 mg/Tag) verwendet und im Allgemeinen zwar keine signifikante klinische Verbesserung, dafür aber nur wenige Nebenwirkungen festgestellt.

Neuere und geplante Studien entschieden sich eher für THC/CBD-Kombinationen in unterschiedlichen Anteilen, entweder als orales Spray (Nabiximole) oder Ölpräparate, und für reine CBD-Präparate. Die verschriebenen THC-Dosierungen waren im Allgemeinen höher (> 5–50 mg THC), insbesondere bei den THC/CBD-basierten Präparaten. Auch wenn diese Studien insgesamt positivere Ergebnisse zeigten, wird es wahrscheinlich noch einige Jahre dauern, bis die Ergebnisse der geplanten Studien vorliegen. Dennoch ist es ermutigend zu sehen, dass Forschungsgruppen in verschiedenen Teilen der Welt an der Frage der Cannabinoide bei Demenz interessiert sind.

Es scheint, dass Cannabinoide hauptsächlich als Zusatztherapie und nicht als alleinige Behandlung von BPSD eingesetzt wurden. Eine offene Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als einem Jahr (4) zeigte eine Verringerung der Verschreibung von Antipsychotika, Beruhigungsmitteln und Opiaten, was in künftigen Studien bestätigt werden sollte. In derselben Studie wurden auch die Pharmakokinetik und die Wechselwirkungen zwischen Medikamenten untersucht, was bei älteren Menschen mit Mehrfachmedikation ein wichtiges Thema ist. Die Studie mit einer durchschnittlichen Dosis von 12,4 mg THC/24,8 mg CBD pro Tag zeigte erwartungsgemäss eine leichte Verringerung der enzymatischen Aktivität von CYP1A2 und CYP2C19, aber keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten. Wenn allerdings höhere Dosen (z. B. 300 mg CBD täglich in einer geplanten Studie) verwendet werden, sollte dies sorgfältig überwacht werden.

### Einrichtung klinischer Studien zu Cannabinoiden und Demenz

Wer klinische Forschung zu Cannabinoiden bei dementen Patienten betreibt, weiss wahrscheinlich, wie schwierig es ist, eine Studie in einer hochgradig gefährdeten, polymedizierten Population mit einem Medika-

**Merkmale:**

- Demenzerkrankungen nehmen zu, häufig von verhaltensbezogenen und psychologischen Symptomen der Demenz (BPSD) begleitet.
- Bei schwerer BPSD ohne ausreichendes Ansprechen auf konventionelle Therapien kann ein Therapieversuch mit einem Medikament auf Cannabinoidbasis indiziert sein.
- Je nach Symptomatik empfiehlt sich eine Kombination aus THC/CBD mit einer langsamen Aufdosierung.
- Auf der Website der Schweizerischen Gesellschaft für Cannabis in der Medizin ([www.sgcm-sscm.ch](http://www.sgcm-sscm.ch)) sind klinische und praktische Empfehlungen zu finden.

QR-Link:  
Schweizerische Gesellschaft für Cannabis in der Medizin  
[www.sgcm-sscm.ch](http://www.sgcm-sscm.ch)



ment durchzuführen, das eine verbotene Substanz ist, was eine besondere Herausforderung darstellt. Wir haben dies einen «Marathon voller Fallstricke und Hindernisse» genannt (26). Zu den Schwierigkeiten gehören neben den oben genannten auch der Mangel an anderen Studien und anerkannten Medikamenten sowie die Kosten, sei es für die teuren Medikamente, das Datenmanagement oder die Haftpflichtversicherung. Wir haben auch das Risiko von Interessenkonflikten erkannt, da die pharmazeutische Cannabinoid-Industrie grossen Druck ausübt, wenn sie den potenziellen Markt für die Indikation Demenz sieht. Zu den praktischen Zwängen gehören die Menge an Schreibarbeit für die Ethikkommission, die verschiedenen Partner, die verschiedenen Studienorte und das nationale Medikamentenregister.

Neben den «medikamentösen» und pharmakologischen Aspekten der Untersuchung von Cannabinoiden bei dementen Patienten kann es je nach lokalem Kontext empfehlenswert und interessant sein, auch die eher soziologischen Aspekte solcher Studien zu untersuchen. Beispielsweise könnten das Personal von Gesundheitseinrichtungen und die Familienmitglieder stereotype Vorstellungen über Cannabis und Cannabinoide haben. Eine Soziologin begleitete unser Projekt in Genf von Anfang an mit halbstrukturierten Interviews mit dem Personal und den Familienangehörigen, die die Zustimmung zur Studienteilnahme ihrer Eltern oder Patienten geben mussten. Die Soziologin stellt fest (8), dass die anfängliche Zurückhaltung des Personals gegenüber der Einführung von Cannabinoiden bei diesen Patienten schnell in Begeisterung umschlug, als sie entdeckten, wie die Cannabinoide den Kontakt mit den Patienten verbesserten und die tägliche Pflege erleichterten. Dies insbesondere bei Patienten mit Spastiken und wenn Opiode verschrieben werden konnten, die zu weniger Verstopfung und weniger Einläufen führten. Unerwarteterweise waren die Familienmitglieder insgesamt äusserst zufrieden mit dem Studienvorschlag und dankbar dafür, dass Anstrengungen unternommen wurden, um die Situation ihrer Eltern oder Partner zu verbessern. Wir hatten somit keine Ablehnungen zur Teilnahme an der offenen Studie und hoffen, dass dies auch für die geplante RCT gilt.

**Verschreibung von Cannabinoiden für Patienten mit Demenz und BPSD in der Schweiz**

Wie sollte ein Schweizer Arzt vorgehen, wenn eine Indikation zur Verschreibung von Cannabinoiden für einen Patienten mit schwerer Demenz und Verhaltensproblemen vorliegt, der auf eine konventionelle Behandlung nicht anspricht? Auch wenn es derzeit in der Schweizerischen Pharmakopöe für diese Indikation keine formellen Medikamente auf Cannabisbasis gibt, empfehlen wir einen «Versuch mit n = 1», wie er im BMJ-Artikel zur Verschreibung von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen (27) vorgeschlagen wurde. Dabei beginnt man mit oralen Medikamenten auf CBD-Basis und erhöht dann die Dosierung und den THC-Anteil je nach Wirkung und Nebenwirkungen. Es gibt hinreichende Belege dafür, dass Medikamente auf Cannabinoidbasis in der dementen Bevölkerung mit relativer Sicherheit und möglicher Wirksamkeit verabreicht werden können. Ärzte, die Medikamente verschreiben, sollten die aktuelle Gesetzgebung zur Verschreibung von Medikamenten auf Cannabinoidbasis in der Schweiz beachten. Alle praktischen Informationen sind auf der Website der Schweizerischen Gesellschaft für Cannabis in der Medizin (28) zu finden (siehe QR-Link), auch über das Problem der Nicht-Erstattung eines relativ teuren Medikaments.

**Korrespondenzadresse:**

**Prof. Barbara Broers**  
Service de Médecine de Premier Recours  
Hôpitaux universitaires de Genève  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 6  
1211-Genf-4  
[barbara.broers@unige.ch](mailto:barbara.broers@unige.ch)

Referenzen:

1. WHO-Faktenblatt über Demenz (2023). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, konsultiert Juli 2023.
2. Alzheimer Schweiz: Factsheet 2022 [https://www.alzheimer-schweiz.ch/fileadmin/dam/Alzheimer\\_Schweiz/Dokumente/Publikationen-Produkte/Factsheet\\_DemenzCH\\_2022.pdf](https://www.alzheimer-schweiz.ch/fileadmin/dam/Alzheimer_Schweiz/Dokumente/Publikationen-Produkte/Factsheet_DemenzCH_2022.pdf). Letzter Zugriff: 14.9.23.
3. NHS-Leitlinien <https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/> Letzter Zugriff: 14.9.23.
4. Pautex S et al.: Cannabinoids for behavioral symptoms in severe dementia: safety and feasibility in a long-term pilot observational study in nineteen patients. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14(957665). doi: 10.3389/fnagi.2022.957665.
5. Aso E et al.: Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol.* 2014;5:37. doi: 10.3389/fphar.2014.00037.
6. Bahji A et al.: Cannabinoids for the neuropsychiatric symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry.* 2020;65:365-376. doi: 10.1177/0706743719892717.
7. Broers B et al.: Prescription of a THC/CBD-based medication to patients with dementia: a pilot study in Geneva. *Med. Cannabis Cannabinoide* 2019;2:56-59.
8. Revol A: Prescription de cannabis à usage thérapeutique pour les personnes âgées atteintes de démence: L'engagement des proches aidants. *Psychotropes.* 2019;25:129-149.
9. Bianchi F et al.: Medical cannabinoids for painful symptoms in patients with severe dementia: a randomized, double-blind cross-over placebo-controlled trial protocol. *Front Pain Res (Lausanne).* 2023;4:1108832.
10. Whiting PF et al.: Cannabinoids for Medical Use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473.
11. Russo E et al.: A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66(2):234-246. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.
12. Broers B et al.: Cannabinoide bei Demenz: ein Überblick. *Pharmacopsychiatri, Sonderausgabe*, eingereicht Sept 2023
13. Mahlberg R et al.: Mahlberg R, Walther S. Actigraphy in agitated patients with dementia. Monitoring treatment outcomes. *Z Gerontol Geriatr.* 2007;40(3):178-184. doi:10.1007/s00391-007-0420-z.

14. van den Elsen GAH et al.: Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: a crossover randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(12):1214-1224. doi:10.1016/j.jagp.2015.07.011.
15. van den Elsen GA et al.: Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2015;84(23):2338-2346. doi:10.1212/WNL.0000000000001675.
16. Hermush V et al.: Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: a placebo controlled randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:951889. doi:10.3389/fmed.2022.951889.
17. Walther S et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(4):524-528. doi:10.1007/s00213-006-0343-1.
18. Shelef A et al.: Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: an-Open Label, Add-On, Pilot Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(1):15-19. doi:10.3233/JAD-150915.
19. Kaitlin McManus BA et al.: Caring for behavioral symptoms of dementia (CBD): a New investigation into cannabidiol for the treatment of anxiety and agitation in alzheimers dementia; <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.01.107>.
20. Bartschi JG et al.: Cannabidiol as a treatment for neurobiological, behavioral, and psychological symptoms in early-stage dementia: a double-blind, placebo-controlled clinical trial protocol. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2023;8(2):348-359. doi:10.1089/can.2021.0209.
21. Cohen LM et al.: Study rationale and baseline data for pilot trial of dronabinol adjunctive treatment of agitation in Alzheimer's dementia (THC-AD). *Int Psychogeriatr*. 2021;1-6. doi:10.1017/S1041610221001150.
22. Scuteri D et al.: Nabiximols clinical translation to the treatment of pain and agitation in severe dementia (NACTOPALSD): Clinical trial protocol. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113488. doi:10.1016/j.biopha.2022.113488.
23. Sponsor: Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), King's College London & South London & Maudsley NHS STANd Trial: Erforschung der Durchführbarkeit eines oralen Cannabinoid-Sprays zur Behandlung von Verhaltenssymptomen bei Demenz in britischen Pflegeheimen. ISRCTN-Register
24. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Smith J, Codde J: Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials*. 2020 Feb 14;21(1):188. doi:10.1186/s13063-020-4085-x.
25. Förderer: Medizinische Hochschule von Eastern Virginia. Auswirkungen von THC- freiem CBD-Öl auf die Unruhe bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
26. Bianchi F et al.: Vorbereitung einer placebokontrollierten Studie mit THC-CBD-Medikamenten für schwer demente Patienten mit Verhaltenssymptomen: ein Marathon voller Hindernisse und Fallstricke. Vortrag an der IACM-Konferenz, Basel 2022.)
27. Busse J W et al.: Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021;374:n2040. Published 2021 Sep 8. doi:10.1136/bmj.n2040.
28. Schweizerische Gesellschaft für Cannabis in der Medizin Leitlinien und Informationen für Verordner und Patienten. [www.sgcm-sscm.ch](http://www.sgcm-sscm.ch). Letzter Zugriff: 14.9.23.