

Cannabinoide bei der Behandlung von schwer zu behandelnden Schmerzen

[Ethan B Russo](#)

[Autoreninformationen](#) [Copyright- und Lizenzinformationen](#) [Haftungsausschluss](#)

Dieser Artikel wurde [von](#) anderen Artikeln in PMC [zitiert](#).

Abstrakt

[Gehe zu:](#)

Einführung

Chronische Schmerzen stellt eine Schwellen Problem der öffentlichen Gesundheit von enormem Ausmaß, insbesondere im Hinblick auf die Überalterung der Bevölkerung in den Industrienationen. Die damit verbundenen Fakten und Zahlen sind entmutigend: In Europa leiden mehr als einer von vier älteren Menschen an chronischen muskuloskelettalen Schmerzen mit Behinderungen ([Froncini et al. 2007](#)), während Zahlen aus Australien [belegen](#) , dass die Hälfte der älteren Menschen anhaltende Schmerzen hat, und zwar bis zu 80 % in Pflegeheimpopulationen ([Gibson 2007](#)). Laut einer Umfrage von ABC News in den USA leiden 19% der Erwachsenen (38 Millionen) an chronischen Schmerzen, und 6% (oder 12 Millionen) haben Cannabis zur Behandlung dieser Schmerzen verwendet ([ABC News et al. 2005](#)).

Besondere Schwierigkeiten bereitet dem Kliniker die Behandlung von schwer behandelbaren Patienten, die an krebserkrankten Schmerzen, neuropathischen Schmerzen und zentralen Schmerzzuständen leiden (z. B. Schmerzen bei Multipler Sklerose), die häufig nicht ausreichend mit verfügbaren Opiaten, Antidepressiva und Antikonvulsiva behandelt werden. Ärzte suchen nach neuen Ansätzen zur Behandlung dieser Erkrankungen, aber viele sind nach wie vor besorgt über die zunehmende staatliche Kontrolle ihrer Verschreibungspraktiken ([Fishman 2006](#)), den Missbrauch von verschreibungspflichtigen Medikamenten oder die Abzweigung von Medikamenten. Der Eintritt von Cannabinoid-Medikamenten in das Arzneibuch bietet einen neuen Ansatz für das Thema der chronischen Schmerztherapie, der vielen neue Hoffnung einbringt,

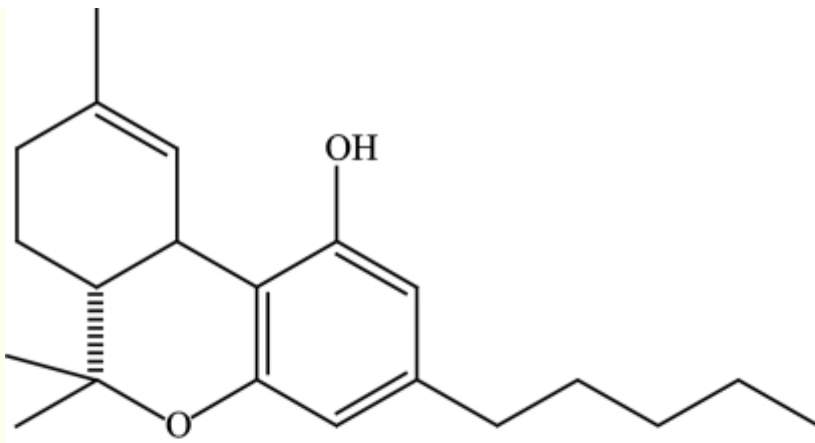
aber auch die Flammen der Kontroversen unter Politikern und der Öffentlichkeit gleichermaßen anheizt.

In diesem Artikel wird versucht, Informationen zu den Cannabinoidmechanismen der Analgesie zu präsentieren, randomisierte klinische Studien (RCTs) mit verfügbaren und neu auftretenden Cannabinoidwirkstoffen zu überprüfen und die vielen heiklen Probleme zu behandeln, die bei der klinischen Verwendung von pflanzlichem Cannabis („medizinischem Marihuana“) aufgetreten sind. Es werden Anstrengungen unternommen, um die Themen in einen Kontext zu stellen und rationale Ansätze vorzuschlagen, die die Bedenken lindern und aufzeigen, wie standardisierte pharmazeutische Cannabinoide eine willkommene Ergänzung des pharmakotherapeutischen Rüstzeugs bei der Behandlung chronischer Schmerzen darstellen können.

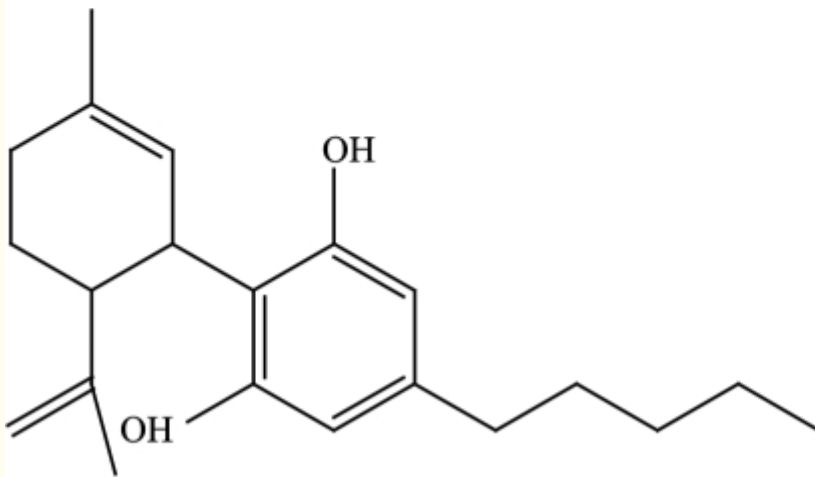
[Gehe zu:](#)

Cannabinoide und analgetische Mechanismen

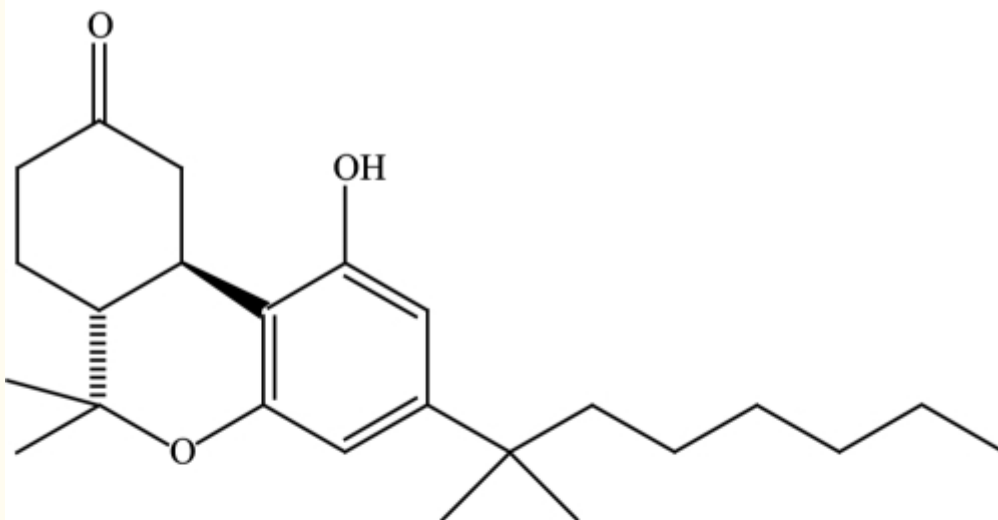
Cannabinoide werden in drei Gruppen eingeteilt. Die ersten sind natürlich vorkommende 21-Kohlenstoff-Terpenophenolverbindungen, die bisher ausschließlich in Pflanzen der Gattung *Cannabis*, derzeit als Phytocannabinoide bezeichnet, gefunden wurden ([Pate 1994](#)). Das bekannteste Analgetikum ist Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (fortan THC) ([Abbildung 1](#)), das erstmals 1964 isoliert und synthetisiert wurde ([Gaoni und Mechoulam 1964](#)). In Pflanzenpräparaten und ganzen Extrakten wird ihre Aktivität durch andere „geringfügige“ Phytocannabinoide wie Cannabidiol (CBD) ([Abbildung 1](#)), Cannabis-Terpenoide und Flavonoide ergänzt, auf die später eingegangen wird.



delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)



cannabidiol



nabilone (Cesamet)

COOH

Abbildung 1

Molekülstrukturen von vier Cannabinoiden, die bei der Schmerzbehandlung eingesetzt werden.

Lange bevor die Mechanismen der Cannabinoid-Analgesie verstanden wurden, wurden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen untersucht und eine Reihe von synthetischen Cannabinoiden entwickelt und in klinischen Studien verwendet, insbesondere Nabilon (Cesamet[®], Valeant Pharmaceuticals) und Ajuläminsäure (CT3, IP-751, Indevus Arzneimittel) ([Abbildung 1](#)).

1988 wurde der erste Cannabinoidrezeptor identifiziert (CB₁) ([Howlett et al. 1988](#)) und 1993 wurde ein zweiter beschrieben (CB₂) ([Munro et al. 1993](#)). Beide sind 7-Domänen-G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die cyclisches AMP beeinflussen, aber CB₁ ist im gesamten Körper durchdringender, mit besonderer Vorliebe für nozizeptive Bereiche des Zentralnervensystems und des Rückenmarks ([Herkenham et al. 1990](#); [Hohmann et al. 1999](#)), sowie das periphere Nervensystem ([Fox et al. 2001](#); [Dogrul et al. 2003](#)), bei dem eine Synergie der Aktivität zwischen peripherer und zentraler Cannabinoidrezeptorfunktion nachgewiesen wurde ([Dogrul et al. 2003](#)). CB₂, von dem allgemein berichtet wird, dass es auf Lymph- und Immungewebe beschränkt ist, erweist sich auch als wichtiger Mediator für die Unterdrückung von Schmerzen und Entzündungsprozessen ([Mackie 2006](#)). Nach der Beschreibung von Cannabinoidrezeptoren wurden endogene Liganden für diese entdeckt: Anandamid (Arachidonylethanolamid, AEA) 1992 im Schweinehirn ([Devane et al. 1992](#)) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG) 1995 im Eckzahndarmgewebe ([Mechoulam et al 1995](#)) ([Abbildung 1](#)). Diese Endocannabinoide wirken beide als retrograde Botenstoffe an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, werden bei Bedarf synthetisiert und sind insbesondere an glutamatergen und GABA-ergischen Synapsen aktiv. Zusammen bilden die Cannabinoidrezeptoren, ihre endogenen Liganden ("Endocannabinoide") und metabolisierenden Enzyme das Endocannabinoidsystem (ECS) ([Di Marzo et al. 1998](#)), dessen Funktionen prosaisch als "Entspannen, Essen, Schlafen, Vergessen und Schützen" bezeichnet wurden "(S. 528). Das Endocannabinoidsystem ist an vielen Stellen mit den anderen wichtigen endogenen Schmerzkontrollsystemen vergleichbar und interagiert mit diesen: Endorphin / Enkephalin, Vanilloid / Transient Rezeptor Potential (TRPV)

und entzündungshemmend. Interessanterweise haben unsere ersten Erkenntnisse über jedes Schmerzsystem aus der Untersuchung von analgetischen Pflanzen natürlichen Ursprungs gewonnen: Cannabis (*Cannabis sativa*, *C. indica* (THC, CBD und andere), Schlafmohn (*Papaver somniferum*) (Morphin, Codein), Chilischoten (z. B. *Capsicum annuum*, *C. frutescens*, *C. chinense*) (Capsaicin) und Weidenrinde (*Salix* spp.) (Salicylsäure, die zu Acetylsalicylsäure führt, oder Aspirin). Interessanterweise sind THC zusammen mit AEA und 2-AG alle partielle Agonisten am CB₁-Rezeptor. Insbesondere wurde noch nie ein Endocannabinoid an Menschen verabreicht, möglicherweise aufgrund von Problemen mit der Patentierbarkeit und mangelnder kommerzieller Durchführbarkeit (Raphael Mechoulam, pers comm 2007). Für einen hervorragenden umfassenden Überblick über das Endocannabinoidsystem siehe [Pacher et al. \(2006\)](#), während Walker und Huang einen Überblick über die antinozizeptiven Wirkungen von Cannabinoiden in Modellen für akute und anhaltende Schmerzen geliefert haben ([Walker und Huang 2002](#)).

Es wurde postuliert, dass ein klinischer Endocannabinoid-Mangel unter bestimmten behandlungsresistenten Bedingungen wirksam ist ([Russo 2004](#)), und kürzlich wurde bestätigt, dass Anandamid-Spiegel gegenüber Kontrollen bei Migränepatienten (Sarchielli et al 2006) und einer Untergruppe von Fibromyalgie-Patienten gesenkt wurden berichteten über eine signifikante Schmerzminderung nach THC-Behandlung ([Schley et al. 2006](#)) und die aktive Rolle des ECS bei Darmschmerzen und Motilität beim Reizdarmsyndrom ([Massa und Monory 2006](#)), wobei auch eine anekdotische Wirksamkeit von Cannabinoid-Behandlungen behauptet wurde.

Die Endocannabinoidsystem ist tonisch aktiv in Bekämpfung von Schmerzen, wie durch die Fähigkeit von SR141716A (Rimonabant) gezeigt, einen CB₁-Antagonist, Hyperalgesie bei Verabreichung an Mäusen (zu produzieren [Richardson et al 1997](#)). Wie oben erwähnt, ist die ECS in der gesamten neuraxis aktiv, einschließlich integrative Funktionen im periaqueductal grau ([Walker et al 1999a](#); [Walker et al 1999b](#)), und in der ventroposterolateral Nukleus des Thalamus, in denen bewiesen Cannabinoide auf 10-fach In schmerzvermittelnden Neuronen mit großem Dynamikbereich wirksamer als Morphin ([Martin et al. 1996](#)). Das ECS vermittelt auch eine zentrale stressinduzierte Analgesie ([Hohmann et al. 2005](#)) Und ist aktiv in nozizeptiven Wirbelsäulenbereichen ([Hohmann et](#)

[al 1995](#) ; [Richardson et al 1998a](#)) einschließlich Mechanismen der Aufwickelrichtung ([Strangman und Walker 1999](#)) und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptoren ([Richardson et al 1998b](#)) . Es wurde vor kurzem gezeigt , dass Cannabinoid - Agonisten die Aufrechterhaltung der Vincristin-induzierte Allodynie durch die Aktivierung von CB₁ und CB₂ -Rezeptoren im Rückenmark ([Rahn et al 2007](#)) . Das ECS ist auch peripher aktiv ([Richardson et al. 1998c](#)), wobei CB₁ Die Stimulation lindert Schmerzen, Entzündungen und Hyperalgesie. Diese Mechanismen wurden nachweislich auch die Vermittlung von Kontaktdermatitis sind über CB₁ und CB₂ mit den Vorteilen des THC festgestellt , systemisch und lokal auf Entzündungen und Juckreiz ([Karsak et al 2007](#)) . Kürzlich durchgeführte Experimente an Mäusen haben sogar gezeigt, dass die Bedeutung der peripheren gegenüber den zentralen CB₁ -Rezeptoren für die Schmerzfremheit von höchster Bedeutung ist ([Agarwal et al 2007](#)) .

Cannabinoid-Agonisten verursachen viele Effekte, die über die direkt an Rezeptoren vermittelten Effekte hinausgehen, einschließlich entzündungshemmender Effekte und Wechselwirkungen mit verschiedenen anderen Neurotransmittersystemen (zuvor besprochen ([Russo 2006a](#)) . Die Freisetzung von Hydroxytryptamin (5-HT) aus Blutplättchen ([Volfe et al. 1985](#)), die Erhöhung der [Gehirnproduktion](#) und die Senkung der synaptosomalen Aufnahme ([Spadone 1991](#)) kann viele Mechanismen des trigeminovaskulären Systems bei Migräne beeinflussen ([Akerman et al. 2003](#) ; [Akerman et al. 2004](#)) ; [Akerman et al 2007](#) ; [Russo 1998](#) ; [Russo 2001](#)) . Dopaminerge Blockierungswirkungen von THC ([Müller-Vahl et al. 1999](#)) können ebenfalls zu analgetischen Vorteilen beitragen.

Das glutamaterge System ist ein wesentlicher Bestandteil der Entwicklung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen und ist für die Erzeugung einer sekundären und tertiären Hyperalgesie bei Migräne und Fibromyalgie über NMDA-Mechanismen verantwortlich ([Nicolodi et al. 1998](#)) . Daher ist zu beachten, dass Cannabinoide die Glutamatfreisetzung präsynaptisch hemmen ([Shen et al. 1996](#)) , THC die NMDA-Reaktionen um 30 bis 40% verringert und THC ein neuroprotektives Antioxidans ist ([Hampson et al. 1998](#)) . Zusätzlich reduzieren Cannabinoide die Hyperalgesie durch Hemmung des Calcitonin-Gen-verwandten Peptids ([Richardson et al. 1998a](#)) . In Bezug auf die Mechanismen der Substanz P blockieren Cannabinoide die Capsaicin-induzierte Hyperalgesie ([Li et al.](#)

1999)), und THC wird dies in subpsychoaktiven Dosen bei Versuchstieren tun ([Ko und Woods 1999](#)). Unter den bemerkenswerten Wechselwirkungen mit Opiaten und dem Endorphin / Enkephalin-System wurde gezeigt, dass THC die Beta-Endorphin-Produktion stimuliert ([Manzanas et al. 1998](#)), in der klinischen Anwendung eine Opiat-Schonung ermöglicht ([Cichewicz et al. 1999](#)), die Entwicklung einer Toleranz gegenüber und verhindert Entzug von Opiaten ([Cichewicz und Welch 2003](#)) und [Wiedererweckung der Opiatanalgesie](#) , nachdem eine vorherige Dosierung [abgeklungen](#) ist ([Cichewicz und McCarthy 2003](#)). All dies sind vielversprechende Eigenschaften für einen Zusatzstoff bei der Behandlung von klinischen chronischen Schmerzzuständen.

Die entzündungshemmenden Beiträge von THC sind ebenfalls umfangreich, einschließlich der Hemmung der PGE-2-Synthese ([Burstein et al. 1973](#)), der verringerten Blutplättchenaggregation ([Schaefer et al. 1979](#)) und der Stimulierung der Lipooxygenase ([Fimiani et al. 1999](#)). THC hat die zwanzigfache entzündungshemmende Wirkung von Aspirin und die doppelte von Hydrocortison ([Evans 1991](#)), zeigt jedoch im Gegensatz zu allen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs) bei physiologischen Konzentrationen keine Hemmung der Cyclooxygenase (COX) ([Stott et al 2005a](#)).

Cannabidiol, ein nicht-euphorisierendes Phytocannabinoid, das in bestimmten Stämmen häufig vorkommt, neuroprotektive Wirkungen mit THC teilt, die Glutamat-Neurotoxizität hemmt und eine Antioxidansaktivität aufweist, die höher ist als die von Ascorbinsäure (Vitamin C) oder Tocopherol (Vitamin E) ([Hampson et al 1998](#)). Während THC an Vanilloidrezeptoren keine Aktivität aufweist, ist CBD wie AEA ein TRPV-₁- Agonist, der die Fettsäureamidohydrolase (FAAH), das hydrolytische Enzym von AEA, hemmt und auch die AEA-Wiederaufnahme schwach hemmt ([Bisogno et al. 2001](#)). Diese Aktivitäten bestärken die Vorstellung von CBD als Endocannabinoid - Modulator, dem ersten klinisch verfügbaren ([Russo und Guy 2006](#)). CBD beeinträchtigt zusätzlich die THC-Funktion, indem es den First-Pass-Metabolismus der Leber zum möglicherweise psychoaktiveren 11-Hydroxy-THC hemmt, seine Halbwertszeit verlängert und die damit verbundenen Vergiftungen, Panikattacken, Angstzustände und Tachykardien verringert ([Russo und Guy 2006](#)). Darüber hinaus ist CBD in der Lage, den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) in einem

Nagetiermodell für rheumatoide Arthritis selbst zu hemmen ([Malfait et al. 2000](#)). In einer Zeit, in der in Bezug auf NSAR in Bezug auf die COX-1-Hemmung (Magen-Darm-Geschwüre und Blutungen) und die COX-2-Hemmung (Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Unfälle) große Besorgnis besteht, hemmt CBD wie THC bei pharmakologisch relevanten Dosen kein Enzym ([Stott et al. 2005a](#)). Eine neue Erklärung der entzündlichen und analgetischen Wirkungen von CBD wurde kürzlich mit der Entdeckung zutage gefördert, dass es in der Lage ist, die Signalübertragung des Adenosinrezeptors A2A durch Hemmung des Adenosintransporters zu fördern ([Carrier et al. 2006](#)).

Andere „geringfügige Phytocannabinoide“ in Cannabis können ebenfalls relevante Aktivität beisteuern ([McPartland und Russo 2001](#)). Cannabichromen (CBC) ist das dritthäufigste Cannabinoid in Cannabis und wirkt auch entzündungshemmend ([Wirth et al. 1980](#)) und analgetisch, wenn auch schwächer als THC ([Davis und Hatoum 1983](#)). Cannabigerol (CBG) zeigt eine submikromolare Affinität für CB₁ und CB₂ ([Gauson et al. 2007](#)). Es zeigt auch eine stärkere Hemmung der GABA-Aufnahme als THC oder CBD ([Banerjee et al. 1975](#)), was auf eine mögliche Verwendung als Muskelrelaxans bei Spastik hindeutet. Darüber hinaus hat CBG eine stärkere analgetische, Anti-Erythem- und Lipooxygenase-Blockierungsaktivität als THC ([Evans 1991](#)), Mechanismen, die weitere Untersuchungen verdienen. Es muss betont werden, dass [Drogenflecken](#) von nordamerikanischem Cannabis ([ElSohly et al. 2000](#) ; [Mehmedic et al. 2005](#)) und europäischem Cannabis ([King et al. 2005](#)) relativ hohe THC-Konzentrationen aufweisen, jedoch praktisch keine CBD oder keinen anderen Phytocannabinoidgehalt aufweisen.

Cannabis-Terpenoide weisen auch zahlreiche Attribute auf, die für die Schmerzbehandlung von Bedeutung sein können ([McPartland und Russo 2001](#)). Myrcen ist analgetisch und diese Aktivität wird im Gegensatz zu Cannabinoiden durch Naloxon blockiert ([Rao et al. 1990](#)), was auf einen opioidartigen Mechanismus hindeutet. Es blockiert auch Entzündungen über PGE-2 ([Lorenzetti et al. 1991](#)). Das Cannabis-Sesquiterpenoid β -Caryophyllen ist in dieser Hinsicht zunehmend vielversprechend. Es ist entzündungshemmend, vergleichbar mit Phenylbutazon über PGE-1 ([Basile et al. 1988](#)), wirkt aber gleichzeitig als Magen-Zytoprotektivum ([Tambe et al. 1996](#)). Die analgetischen Eigenschaften von β -Caryophyllen werden mit der Entdeckung, dass es sich um ein selektives

CB₂ handelt, zunehmend glaubwürdig Agonist ([Gertsch et al. 2007](#)) mit möglicherweise breiten klinischen Anwendungen. α -Pinen hemmt auch PGE-1 ([Gil et al. 1989](#)), während Linalool lokalanästhetische Wirkungen zeigt ([Re et al. 2000](#)).

Cannabisflavonoide in ganzen Cannabisextrakten können ebenfalls nützliche Aktivität beitragen ([McPartland und Russo 2001](#)). Apigenin hemmt TNF- α ([Gerritsen et al. 1995](#)), einen Mechanismus, der für Multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis von Bedeutung ist. Cannflavin A, ein für Cannabis einzigartiges Flavon, hemmt PGE-2 dreißigmal stärker als Aspirin ([Barrett et al. 1986](#)), wurde jedoch später nicht untersucht.

Schließlich reduzierte β -Sitosterol, ein in Cannabis vorkommendes Phytosterol, die topische Entzündung um 65% und das chronische Ödem um 41% in Hautmodellen ([Gomez et al. 1999](#)).

[Gehe zu:](#)

Verfügbare Cannabinoid-Analgetika und solche, die sich in der Entwicklung befinden

Trotz vieler anekdotischer Behauptungen wurden nur sehr wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit geräuchertem Cannabis durchgeführt ([Campbell et al. 2001](#)) ([Grinspoon und Bakalar 1997](#)). Eine solche Studie dokumentierte eine leichte Gewichtszunahme bei HIV / AIDS-Patienten ohne signifikante immunologische Folgen ([Abrams et al. 2003](#)). Eine kürzliche Kurzstudie mit geräuchertem Cannabis (3,56% THC-Zigaretten 3-mal täglich) bei HIV-assoziiierter Neuropathie zeigte positive Ergebnisse bei täglichen Schmerzen, Hyperalgesie und 30% Schmerzreduktion (gegenüber 15% bei Placebo) bei 50 Probanden über einen Behandlungszeitraum von nur 5 Tage ([Abrams et al 2007](#)) ([Tabelle 1](#)). Diese kurze klinische Studie zeigte auch auffällige unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer Vergiftung. In Kanada rauchten 21 Probanden mit chronischen Schmerzen nacheinander 5 Tage lang über eine Pfeife dreimal täglich einzelne Inhalationen von 25 mg Cannabis (0, 2,5, 6,0, 9,5% THC), um die Auswirkungen auf die Schmerzen zu beurteilen ([Ware et al. 2007](#)) Ergebnisse, die die Autoren als „bescheiden“ bezeichneten: Es wurden keine Veränderungen bei den Scores für akute neuropathische Schmerzen beobachtet, und eine sehr geringe Anzahl von Probanden stellte am Ende

der Studie eine Schmerzlinderung von 30% fest ([Tabelle 1](#)). Selbst nach politischen und rechtlichen Erwägungen ist es äußerst unwahrscheinlich, dass Roh-Cannabis jemals von der FDA als verschreibungspflichtiges Medikament zugelassen werden kann, wie im FDA Botanical Guidance Document ([Food and Drug Administration 2004](#) ; [Russo 2006b](#)), aufgrund fehlender strenger Standardisierung des Arzneimittels, fehlender klinischer Phase-III-Studien und mit dem Rauchen verbundener [Lungenfolgen](#) (Bronchialreizung und Husten) ([Tashkin 2005](#)). Obwohl Cannabisverdampfer potenziell krebserregende polyaromatische Kohlenwasserstoffe reduzieren, wurden sie durch diese Technologie nicht vollständig eliminiert ([Gieringer et al. 2004](#) ; [Hazekamp et al. 2006](#)).

Tabelle 1

Ergebnisse RCT von Cannabinoiden bei der Behandlung von Schmerzsyndromen ()

Droge	Fachnummer N =	RCT-Anzeige	Probedauer	Ergebnisse / Referenz
Ajulämische Säure	21	Neuropathische Schmerzen	7 Tage Überfahrt	VAS verbessert gegenüber Placebo (p = 0,02) (Karst et al 2003)
Cannabis, geraucht	50	HIV-Neuropathie	5 Tage	Verringerter täglicher Schmerz (p = 0,03) und Hyperalgesie (p = 0,05), 52% mit > 30% Schmerzreduktion gegenüber Placebo (p = 0,04) (Abrams et al 2007)
Cannabis, geräuchert	21	Chronischer neuropathischer Schmerz	5 Tage	Kein akuter Schmerznutzen, durchschnittliche tägliche Schmerzen bei Cannabis mit hohem THC-Wert niedriger als

Droge	Fachnummer N =	RCT-Anzeige	Probedauer	Ergebnisse / Referenz
				bei Placebo (p = 0,02) (Ware et al 2007)
Cannador	419	Schmerzen aufgrund von Krämpfen bei MS	15 Wochen	Verbesserung gegenüber Placebo bei subjektiven Schmerzen im Zusammenhang mit Krämpfen (p = 0,003) (Zajicek et al. 2003)
Cannador	65	Postherpetische Neuralgie	4 Wochen	Kein Nutzen beobachtet (Ernst et al 2005)
Cannador	30	Postoperative Schmerzen	Einzel Dosen täglich	Abnehmende Schmerzintensität mit erhöhter Dosis (p = 0,01) (Holdcroft et al 2006)
Marinol	24	Neuropathische Schmerzen bei MS	15–21 Tage, Crossover	Medianer numerischer Schmerz (p = 0,02), Medianer Schmerzlinderung verbessert (p = 0,035) gegenüber Placebo (Svendsen et al. 2004)
Marinol	40	Postoperative Schmerzen	Einzelne Dosis	Kein Nutzen gegenüber Placebo beobachtet (Buggy et al 2003)
Nabilone	41	Postoperative Schmerzen	3 Dosen in 24 Stunden	NSD-Morphiumverbrauch. Erhöhte Schmerzen in Ruhe und

Droge	Fachnummer N =	RCT-Anzeige	Probedauer	Ergebnisse / Referenz
				Bewegung mit 1 oder 2 mg Nabilon (Beaulieu 2006)
Sativex	20	Neurogener Schmerz	Serie von 2-wöchigen N-of-1-Crossover- Blöcken	Besserung mit Tetranabinex und Sativex bei VAS-Schmerzen im Vergleich zu Placebo (p <0,05), Symptomkontrolle am besten mit Sativex (p <0,0001) (Wade et al 2003)
Sativex	24	Chronisch hartnäckiger Schmerz	12 Wochen, Serie von N-von-1- Überkreuzungsblöcken	VAS-Schmerz verbesserte sich gegenüber Placebo (p <0,001), insbesondere bei MS (p <0,0042) (Notcutt et al. 2004)
Sativex	48	Ausriss des Plexus brachialis	6 Wochen in 3 zweiwöchigen Crossover-Blöcken	Die in Box Scale-11- Schmerzscores mit Tetranabinex (p = 0,002) und Sativex (p = 0,005) gegenüber Placebo festgestellten Vorteile (Berman et al. 2004)
Sativex	66	Zentrale neuropathische Schmerzen bei MS	5 Wochen	NRS-Analgesie gegenüber Placebo verbessert (p = 0,009) (Rog et al 2005)
Sativex	125	Periphere neuropathische	5 Wochen	Verbesserungen des NRS- Schmerzniveaus (p = 0,004), der

Droge	Fachnummer N =	RCT-Anzeige	Probedauer	Ergebnisse / Referenz
		Schmerzen		dynamischen Allodynie (p = 0,042) und der punktuellen Allodynie (p = 0,021) im Vergleich zu Placebo (Nurmikko et al 2007)
Sativex	56	Rheumatoide Arthritis	Nächtliche Dosierung für 5 Wochen	Verbesserungen gegenüber Placebo-Morgenschmerzen bei Bewegung (p = 0,044), Morgenschmerzen in Ruhe (p = 0,018), DAS-28 (p = 0,002) und SF-MPQ-Schmerzen derzeit (p = 0,016) (Blake et al 2006)
Sativex	117	Schmerzen nach Wirbelsäulenverletzung	10 Tage	NSD bei NRS-Schmerzzuständen, aber verbesserte Bestandsaufnahme der Kurzscherzzustände (p = 0,032) und des globalen Eindrucks der Veränderung bei Patienten (p = 0,001) (unveröffentlicht)
Sativex	177	Intraktabler Krebschmerz	2 Wochen	Verbesserungen der NRS-Analgesie gegenüber Placebo (p = 0,0142), Tetranabinex NSD (Johnson and Potts 2005)
Sativex	135	Intraktierbare Symptome der unteren	8 Wochen	Verbesserte Symptome der Blasenschwere, einschließlich

Droge	Fachnummer	RCT-Anzeige	Probedauer	Ergebnisse / Referenz
	N =			
		Harnwege bei MS		Schmerzen gegenüber Placebo (p = 0,001) (unveröffentlicht)

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

Abkürzungen: MS, Multiple Sklerose; NRS, numerische Bewertungsskala; NSD, kein signifikanter Unterschied; RCTs, randomisierte klinische Studien; VAS, visuelle analoge Schmerzskalen.

Orales Dronabinol (THC) wird in verschiedenen Ländern in synthetischer Form als Marinol[®] (Solvay Pharmaceuticals) vermarktet und wurde 1985 in den USA für Übelkeit in Verbindung mit Chemotherapie und 1992 für die Appetitanregung bei HIV / AIDS zugelassen. Oral Dronabinols Kosten, Variabilität der Wirkung und die damit einhergehende Intoxikation und Dysphorie haben die Akzeptanz durch Kliniker begrenzt ([Calhoun et al. 1998](#)). Zwei offene Studien in Frankreich über orales Dronabinol bei chronischen neuropathischen Schmerzen bei 7 Probanden ([Clermont-Gnamien et al. 2002](#)) und 8 Probanden ([Attal et al. 2004](#)) zeigten keinen signifikanten Nutzen für die Schmerzen oder andere Parameter und zeigten unerwünschte Ereignisse, die häufig ein Absetzen mit Dosen von durchschnittlich 15–16,6 mg THC erforderten. Dronabinol zeigte in einer klinischen Studie mit Schmerzen bei Multipler Sklerose in zwei Maßnahmen positive Ergebnisse ([Svendsen et al. 2004](#)), jedoch negative Ergebnisse bei postoperativen Schmerzen ([Buggy et al. 2003](#)) ([Tabelle 1](#)). In einem weiteren unkontrollierten Fallbericht bei drei Probanden wurde eine Linderung des mit cholestatischem Ikterus unter oraler Anwendung von Dronabinol verbundenen unlösbaren Juckreizes festgestellt ([Neff et al. 2002](#)). Einige Autoren haben die Präferenz von Patienten für ganze Cannabispräparate gegenüber oralem THC festgestellt ([Joy et al. 1999](#)) und den Beitrag anderer Komponenten über THC hinaus zum therapeutischen Nutzen ([McPartland und Russo 2001](#)). Inhalatives THC führt innerhalb von 3–10 Minuten zu einer maximalen Plasmakonzentration, gefolgt von einem raschen Abfall, während der Intoxikationsgrad noch steigt, und einer systemischen Bioverfügbarkeit von 10–35% ([Grotenhermen 2004](#)). Die orale THC-Absorption ist langsam und unregelmäßig, mit Spitzenwerten im Serum in 45–120 Minuten oder länger. Die systemische Bioverfügbarkeit ist aufgrund des

schnellen Leberstoffwechsels beim ersten Durchgang zu 11-Hydroxy-THC ebenfalls recht gering. Ein rektales Suppositorium von THC-Hemisuccinat sowie transdermale Verabreichungstechniken ([Challapalli und Stinchcomb 2002](#)) werden derzeit untersucht ([Broom et al. 2001](#)). Die terminale Halbwertszeit von THC ist aufgrund der Lagerung in [Körperlipiden](#) ziemlich verlängert ([Grotenhermen 2004](#)).

Nabilon (Cesamet) ([Abbildung 1](#)) ist ein synthetisches Dimethylheptylanalogon von THC (British Medical Association 1997), das eine höhere Wirksamkeit und verlängerte Halbwertszeit aufweist. Der Serumspiegel erreicht seinen Höhepunkt in 1–4 Stunden ([Lemberger et al. 1982](#)). Es wurde auch primär als Antiemetikum in der Chemotherapie entwickelt und kürzlich in den USA für diese Indikation erneut zugelassen. In [früheren](#) Fallberichten wurden analgetische Wirkungen in Fallberichten bei neuropathischen Schmerzen ([Notcutt et al. 1997](#)) und anderen Schmerzstörungen ([Berlach et al. 2006](#)) festgestellt. Sedierung und Dysphorie waren prominente Folgeerscheinungen. Eine RCT von Nabilon bei 41 postoperativen Patienten dokumentierte tatsächlich eine Verschlechterung der Schmerzwerte nach dreimal täglicher Gabe ([Beaulieu 2006](#)) ([Tabelle 1](#)). In einer Zusammenfassung einer Studie mit 82 Krebspatienten zu Nabilon wurde eine Verbesserung des Schmerzniveaus nach verschiedenen Follow-up-Perioden im Vergleich zu Patienten, die ohne dieses Mittel behandelt wurden, angegeben ([Maida 2007](#)). 17 Probanden schieden jedoch aus, und die Studie wurde weder randomisiert noch kontrolliert und ist daher nicht in [Tabelle 1 enthalten](#) .

Ajuläminsäure (CT3, IP-751) ([Abbildung 1](#)), ein weiteres synthetisches Dimethylheptylanalogon, wurde in einer Phase-II-RCT bei 21 Probanden mit einer Verbesserung der peripheren neuropathischen Schmerzen eingesetzt ([Karst et al. 2003](#)) ([Tabelle 1](#)). Ein Teil seiner analgetischen Aktivität kann sich auf die Bindung an den intrazellulären Peroxisom-Proliferator-Aktivator-Rezeptor-Gamma beziehen ([Liu et al. 2003](#)). Maximale Plasmakonzentrationen wurden in der Regel nach 1–2 Stunden erreicht, bei einigen Probanden treten Verzögerungen von 4–5 Stunden auf ([Karst et al. 2003](#)). In der Debatte geht es um den Grad der Psychoaktivität, der mit dem Medikament verbunden ist ([Dyson et al. 2005](#)). Die aktuelle Forschung beschränkt sich auf die Indikation der interstitiellen Blasenentzündung.

Cannador[®] (IKF-Berlin) ist ein Cannabisextrakt, der in Kapseln zum Einnehmen verabreicht wird und in Bezug auf das Verhältnis von THC zu

CBD (überprüft in ([Russo und Guy 2006](#))) unterschiedliche Werte aufweist, im Allgemeinen etwa 2: 1. Es wurden zwei pharmakokinetische Studien zu möglicherweise verwandtem Material berichtet ([Nadulski et al. 2005a](#) ; [Nadulski et al. 2005b](#)). In einer Phase-III-RCT mit Cannador bei Spastik bei Multipler Sklerose (CAMS) ([Zajicek et al. 2003](#)) ([Tabelle 1](#)) wurde auf der Ashworth-Skala keine Besserung festgestellt, der Nutzen wurde jedoch bei spasmusassoziierten Schmerzen bei subjektiven Maßnahmen beobachtet. Sowohl Marinol als auch Cannador führten im Langzeit-Follow-up zu einer Verringerung der Schmerzwerte ([Zajicek et al. 2005](#)). Cannador wurde bei 65 Patienten ohne beobachteten Nutzen ([Ernst et al. 2005](#)) ([Tabelle 1](#)) und bei 30 Patienten mit postoperativen Schmerzen (CANPOP) ohne Opiate mit geringem Nutzen, aber ausgeprägten psychoaktiven Folgen ([Holdcroft et al 2006](#)) ([Tabelle 1](#)).

Sativex[®] (GW Pharmaceuticals) ist ein oromucosales Spray auf Cannabisbasis, das einen CB₁-Partialagonisten (THC) mit einem Cannabinoidsystem-Modulator (CBD), geringfügigen Cannabinoiden und Terpenoiden sowie Ethanol- und Propylenglykol-Hilfsstoffen und Pfefferminzaroma kombiniert ([McPartland und Russo 2001](#)) ; [Russo und Guy 2006](#)). Im Juni 2005 wurde es von Health Canada für die Verschreibung von zentralem neuropathischem Schmerz bei Multipler Sklerose zugelassen. Im August 2007 wurde es zusätzlich für die Behandlung von Krebschmerzen zugelassen, die auf eine optimierte Opiat-Therapie nicht ansprechen. Sativex ist ein hoch standardisiertes pharmazeutisches Produkt, das aus zwei *Cannabis-Sativa*- Chemovars gemäß Good Agricultural Practice (GAP) gewonnen wird ([de Meijer 2004](#)), wobei Tetranabinex[®] (vorwiegend THC-Extrakt) und Nabidiolex[®] (vorwiegend CBD-Extrakt) im Verhältnis 1: 1 erhalten werden. Jede oromucosal Sativex-Sprühbetätigung mit 100 µl Pumpwirkung liefert 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD. Pharmakokinetische Daten liegen vor und zeigen Plasma-Halbwertszeiten von 85 Minuten für THC, 130 Minuten für 11-Hydroxy-THC und 100 Minuten für CBD ([Guy und Robson 2003](#)). Sativex-Effekte beginnen in 15 bis 40 Minuten, ein Intervall, das eine symptomatische Dosistitration ermöglicht. Ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil wurde in über 2500 Patientenjahren bei über 2000 Versuchspersonen beobachtet. Am häufigsten stellen die Patienten innerhalb von 7 bis 10 Tagen eine stabile Einzeldosis fest, die eine therapeutische Linderung ohne unerwünschte psychotrope Wirkungen bewirkt (häufig im Bereich von 8 bis 10 Sprays pro Tag). In allen RCTs wurde Sativex bei Patienten mit schwer zu behandelnden Symptomen, die

oft als „unbehandelbar“ bezeichnet werden, zusätzlich zu den optimalen Medikamentenschemata hinzugefügt. Sativex ist auch auf Rezept in Großbritannien und in der spanischen Region Katalonien erhältlich. Im Januar 2006 wurde von der FDA ein Antrag auf ein neues Prüfpräparat (IND) zur Untersuchung von Sativex in fortgeschrittenen klinischen Studien in den USA bei Patienten mit hartnäckigen Krebschmerzen genehmigt.

Die mit Sativex durchgeführten klinischen Studien wurden kürzlich in zwei unabhängigen Übersichtsartikeln bewertet ([Barnes 2006](#) ; [Pérez 2006](#)). In einer klinischen Phase-II-Studie an 20 Patienten mit neurogenen Symptomen ([Wade et al. 2003](#)) wurden Tetranabinex, Nabidiolex und Sativex in einem doppelblinden RCT gegen Placebo getestet ([Tabelle 1](#)). Sowohl Tetranabinex als auch Sativex zeigten eine signifikante Verbesserung der Schmerzen (insbesondere bei neuropathischen Erkrankungen). Die post-hoc-Analyse zeigte jedoch, dass die Symptomkontrolle bei Sativex ($p < 0,0001$) mit einer geringeren Intoxikation als bei THC-vorherrschendem Extrakt am besten war.

In einer Phase-II-Doppelblind-Crossover-Studie mit nicht behandelbaren chronischen Schmerzen ([Notcutt et al. 2004](#)) bei 24 Probanden [betrug die](#) visuelle Analogskala (VAS) 5,9 für Placebo, 5,45 für Nabidiolex, 4,63 für Tetranabinex und 4,4 für Sativex-Extrakte ($p < 0,001$). Sativex erzielte bei MS-Patienten die besten Schmerzergebnisse ($p < 0,0042$) ([Tabelle 1](#)).

In einer Phase-III-Studie zu Schmerzen in Verbindung mit Plexus brachialis (N = 48) ([Berman et al. 2004](#)) wurden vergleichbare Vorteile in Schmerzscores nach Box-Skala-11 mit Tetranabinex- und Sativex-Extrakten festgestellt ([Tabelle 1](#)).

In einer kontrollierten doppelblinden RCT mit zentralem neuropathischem Schmerz zeigten 66 MS-Probanden eine mittlere NRS-Analgesie (Numerical Rating Scale), die Sativex gegenüber Placebo bevorzugte ([Rog et al. 2005](#)) ([Tabelle 1](#)).

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (N = 125) mit peripheren neuropathischen Schmerzen bei Allodynie ([Nurmikko et al. 2007](#)) zeigte Sativex eine statistisch hoch signifikante Verbesserung der Schmerzniveaus sowie der dynamischen und punktierten Allodynie ([Tabelle 1](#)).

In einer SAFEX-Studie zur doppelblinden RCT der Phase III bei 160 Patienten mit verschiedenen MS-Symptomen ([Wade et al. 2004](#)) setzten 137 Patienten die Behandlung mit Sativex nach der ersten Studie fort ([Wade et al. 2006](#)). In den ersten zwölf Wochen des Schmerz-VAS (N = 47) war ein rascher Rückgang zu verzeichnen, mit einer langsameren anhaltenden Besserung über mehr als ein Jahr. Während dieser Zeit gab es keine Dosiserhöhung, die auf ein Fehlen einer Toleranz gegenüber dem Präparat hindeutete. In ähnlicher Weise wurden bei einer Untergruppe von Patienten, die das Arzneimittel freiwillig abrupt abbrachen, keine Entzugseffekte festgestellt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung werden die Vorteile mit den zuvor festgelegten Dosierungen wieder aufgenommen.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 5-wöchigen Phase-II-Studie mit 56 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Sativex ([Blake et al. 2006](#)) wurde nur eine nächtliche Behandlung mit maximal 6 Sprays pro Abend durchgeführt (16,2 mg THC + 15) mg CBD). In der letzten Behandlungswoche bevorzugten die morgendlichen Schmerzen bei Bewegung, die morgendlichen Schmerzen in Ruhe, das DAS-28-Maß für die Krankheitsaktivität und die SF-MPQ-Schmerzen derzeit Sativex gegenüber Placebo ([Tabelle 1](#)).

Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie (N = 177) zum Vergleich von Sativex, THC-vorherrschendem Extrakt und Placebo bei hartnäckigen Schmerzen aufgrund von Krebs, der nicht auf Opiate ansprach ([Johnson und Potts 2005](#)), zeigten, dass Sativex eine statistisch hoch signifikante Verbesserung der Analgesie zeigte ([Tabelle 1](#)). Während der THC-vorherrschende Extrakt keine statistische Abgrenzung zum Placebo ergab, war der Hinweis auf CBD in der Sativex-Zubereitung entscheidend, um eine signifikante Schmerzlinderung zu erzielen.

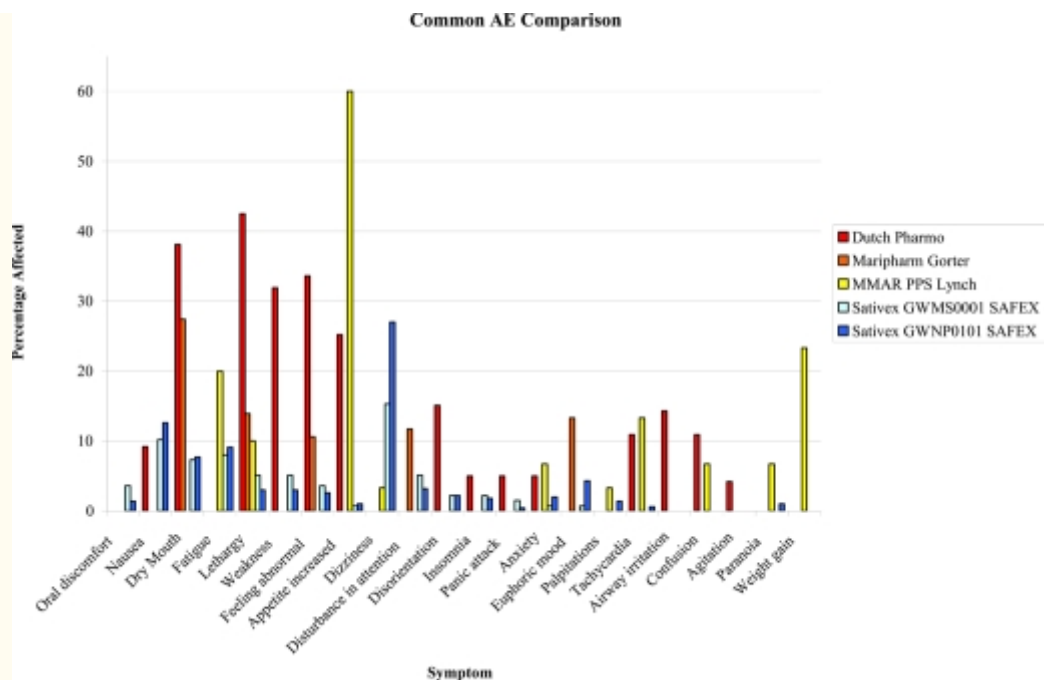
In einer Studie zu Rückenschmerzen unterschied sich die NRS der Schmerzen statistisch nicht von der von Placebo, wahrscheinlich aufgrund der kurzen Dauer der Studie, aber die sekundären Endpunkte waren eindeutig positiv ([Tabelle 1](#)). Schließlich wurde in einer RCT mit schwer zu behandelnden Symptomen der unteren Harnwege bei MS der begleitende Schmerz bei betroffenen Patienten deutlich gelindert ([Tabelle 1](#)).

In nahezu allen mit Sativex bei chronischen Schmerzzuständen durchgeführten RCT wurden statistisch hoch signifikante Verbesserungen

der Schlafparameter beobachtet, die zu einer verringerten „symptomatischen Schlaflosigkeit“ führten, die eher auf eine Verringerung der Symptome als auf sedative Effekte zurückzuführen war (Russo et al 2007).

Häufige unerwünschte Ereignisse (AE) von Sativex, die akut in RCTs auftraten, schlossen Beschwerden über schlechten Geschmack, orales Stechen, Mundtrockenheit, Schwindel, Übelkeit oder Müdigkeit ein, erforderten jedoch im Allgemeinen kein Absetzen und waren im Laufe der Zeit seltener. Es gab zwar keine direkten Vergleichs-RCTs von Sativex mit anderen Cannabinoid-Wirkstoffen, doch können bestimmte Kontraste gezogen werden. Sativex ([Rog et al. 2005](#)) und Marinol ([Svendsen et al. 2004](#)) wurden beide bei der Behandlung von zentralem neuropathischem Schmerz bei MS mit vergleichbaren Ergebnissen untersucht ([Tabelle 1](#)). Die Nebenwirkungen waren jedoch mit Marinol vergleichbar oder größer als mit Sativex, das THC-Dosierungen einsetzte, die aufgrund des Vorhandenseins von CBD etwa 2,5-mal höher waren ([Russo 2006b](#) ; [Russo und Guy 2006](#)).

Während Sativex und geräuchertes Cannabis nicht in derselben klinischen Studie verwendet wurden, können auf der Grundlage von SAFEX-Studien mit Sativex über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr bis zu mehreren Jahren bei MS und anderen Arten von neuropathischen Schmerzen Vergleiche der Nebenwirkungen angestellt werden ([Russo 2006b](#) ; [Wade et al. 2006](#)) und von der Regierung genehmigte Forschungsprogramme mit standardisiertem Cannabiskraut aus Kanada gegen chronische Schmerzen ([Lynch et al. 2006](#)) und den Niederlanden gegen allgemeine Beschwerden ([Janse et al. 2004](#) ; [Gorter et al. 2005](#)) über a Zeitraum von mehreren Monaten oder mehr. Wie aus [Abbildung 2](#) hervorgeht ([Abbildung 2](#)), mit Ausnahme von Übelkeit und Schwindel treten bei pflanzlichem Cannabis alle unerwünschten Ereignisse häufiger auf, sowohl frühzeitig als auch in der Regel vorübergehend (siehe ([Russo 2006b](#)) für weitere Erörterungen).



Figur 2

Vergleich der unerwünschten Ereignisse (AE), die in den Niederlanden ([Janse et al. 2004](#) ; [Gorter et al. 2005](#)) und Kanada ([Lynch et al. 2006](#)) bei Langzeitanwendung von pflanzlichem Cannabis aufgetreten sind, mit denen , die in SAFEX-Studien (Safety-Extension) beobachtet wurden von Sativex oromucosal spray ([Russo 2006](#) ; [Wade et al 2006](#)).

[Gehe zu:](#)

Praktische Probleme mit Cannabinoid-Arzneimitteln

Phytocannabinoide sind fettlöslich mit langsamer und unregelmäßiger oraler Absorption. Während Cannabiskonsumenten behaupten, dass das Rauchen von Cannabis eine einfache Dosistitration als Funktion des schnellen Einsetzens ermöglicht, resultieren unvermeidlich hohe Serumspiegel in einem kurzen Intervall. Dieses schnelle Einsetzen ist für Erholungszwecke wünschenswert, wobei Intoxikation das Endziel ist, aber abgesehen von paroxysmalen Störungen (z. B. episodische Trigeminalneuralgie oder Clusterkopfschmerzattacke) ist ein derartiges schnelles Einsetzen der Aktivität für therapeutische Zwecke bei chronischen Schmerzzuständen normalerweise nicht notwendig. Wie an anderer Stelle eingehender untersucht ([Russo 2006b](#)), führt das Rauchen von Cannabis zu Höchstwerten an Serum-THC über 140 ng / ml ([Grotenhermen 2003](#) ; [Huestis et al. 1992](#)), während vergleichbare Mengen an THC in oromucosal verabreichtem Sativex unter 2 ng / ml blieben ([Guy und Robson 2003](#)).

Die überwiegende Mehrheit der Probanden in klinischen Sativex-Studien zeigt keine psychotropen Effekte außerhalb der anfänglichen Dosis-Titrationsintervalle ([Abbildung 2](#)) und gibt am häufigsten subjektive Intoxikationsniveaus auf visuellen Analogskalen an, die nicht von Placebo zu unterscheiden sind, und zwar einstellig von 100 ([Wade\) et al 2006](#)). Daher ist es nun länger haltbar zu behaupten, dass psychoaktive Wirkungen eine notwendige Voraussetzung für die Linderung von Symptomen im therapeutischen Umfeld mit einer standardisierten Zubereitung auf Cannabis-Basis mit mittlerem Wirkungseintritt sind. Im Gegensatz dazu ist die Vergiftung ein anhaltendes Problem bei der Verwendung von Marinol geblieben ([Calhoun et al. 1998](#)).

Jüngste Kontroversen haben sich im Zusammenhang mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) ergeben, mit der Sorge, dass COX-1-Wirkstoffe Magengeschwüre und Blutungen hervorrufen und COX-2-Wirkstoffe die Häufigkeit von Myokardinfarkten und zerebrovaskulären Unfällen erhöhen könnten ([Fitzgerald 2004](#) ; [Topol 2004](#)). Im Gegensatz dazu führen weder THC noch CBD bei normalen Dosierungen zu einer signifikanten COX-Hemmung ([Stott et al. 2005a](#)).

Es wurden häufig Fragen aufgeworfen, ob Psychopharmaka in randomisierten klinischen Studien angemessen geblendet (maskiert) werden können. Interne Überprüfungen und externe Analysen haben bestätigt, dass Blindheit in Sativex-Spazizitätsstudien wirksam war ([Clark und Altman 2006](#) ; [Wright 2005](#)). Sativex und sein Placebo sind so zubereitet, dass sie in Geschmack und Farbe identisch sind. Ungefähr die Hälfte der Probanden in klinischen Studien berichtete über eine frühere Cannabis-Exposition, aber die Ergebnisse zweier Studien ([Rog et al. 2005](#) ; [Nurmikko et al. 2007](#)) stützen die Tatsache, dass Cannabis-erfahrene und naive Patienten hinsichtlich der beobachteten Wirksamkeit und der Meldung unerwünschter Ereignisse identisch waren

Ein großes öffentliches Anliegen ist der Konsum von Cannabis in der Freizeit und das Abhängigkeitsrisiko. Das Suchtpotential eines Arzneimittels wird anhand von fünf Elementen bewertet: Vergiftung, Stärkung, Toleranz, Entzug und Abhängigkeit. Die Drogenkonsumhaftung (DAL) wird auch anhand der Missbrauchs- und Ablenkungsraten eines Arzneimittels bewertet. Der US-Kongress hat Cannabis 1970 in Anhang I des Gesetzes über kontrollierte Substanzen aufgenommen, wobei Drogen als süchtig machend, gefährlich eingestuft wurden, ein schweres Missbrauchspotential aufweisen und keinen anerkannten medizinischen

Wert haben. Marinol wurde nach seiner Zulassung durch die FDA im Jahr 1985 in die Liste II aufgenommen, die Kategorie für Arzneimittel mit hohem Missbrauchspotenzial und hoher Abhängigkeitspflicht, aber bestimmten anerkannten medizinischen Verwendungen. Marinol wurde 1999 in die Liste III aufgenommen. [Calhoun et al. 1998](#)) aufgetreten war. Nabilone wurde platziert und ist seit 1985 im Spielplan II verblieben.

Der Grad der Verstärkung eines Arzneimittels wird zum Teil durch die Rate seiner Abgabe an das Gehirn bestimmt ([Samaha und Robinson 2005](#)). Sativex setzt in 15 bis 40 Minuten ein und erreicht seinen Höhepunkt in wenigen Stunden. Dies ist deutlich langsamer als bei Drogen mit hohem Missbrauchspotenzial. Es wurde behauptet, dass die Einbeziehung von CBD die psychoaktiven Wirkungen von THC verringert und die potenzielle Drogenkonsumhaftigkeit des Präparats verringern kann (siehe [Russo \(2006b\)](#)) zur Diskussion). Frühere Studien aus klinischen Sativex-Studien belegen nicht die Verstärkung des Vorhandenseins oder die Euphorie als Probleme bei der Verabreichung ([Wade et al. 2006](#)).

Bestimmte Facetten einer akuten Cannabinoid-Exposition, einschließlich Tachykardie, Unterkühlung, orthostatischer Hypotonie, Mundtrockenheit, Augeninjektion, Augeninnendruckverringering usw., unterliegen bei fortgesetzter Verabreichung einer raschen Tachyphylaxe ([Jones et al. 1976](#)). In klinischen Studien wurde in mehr als 1500 Patientenjahren keine Dosisverträglichkeit gegenüber den therapeutischen Wirkungen von Sativex beobachtet. Darüber hinaus wurde die therapeutische Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Symptomen über mehrere Jahre aufrechterhalten. SAFEX-Studien bei MS und peripheren neuropathischen Schmerzen bestätigen, dass die Sativex-Dosen nach längerer Anwendung stabil bleiben oder sogar abnehmen ([Wade et al. 2006](#)), wobei der therapeutische Nutzen erhalten bleibt und sich sogar weiter verbessert.

Die Debatte über die Existenz eines klinisch signifikanten Cannabis-Entzugssyndroms mit Befürwortern ([Budney et al. 2004](#)) und Fragestellern ([Smith 2002](#)) geht weiter. Während Entzugseffekte bei Freizeit-Cannabisrauchern berichtet wurden ([Solowij et al. 2002](#)), [zeigten](#) 24 Freiwillige mit MS, die Sativex nach mehr als einem Jahr ununterbrochener Anwendung abrupt abbrechen, keine Entzugssymptome, die Budneys Kriterien entsprachen. Während die Symptome nach 7–10 Tagen Abstinenz von Sativex wieder auftraten, konnte die Symptomkontrolle nach erneuter Titration des Wirkstoffs ohne weiteres wiederhergestellt werden ([Wade et al. 2006](#)).

Insgesamt scheint Sativex ein geringeres Abhängigkeitsrisiko aufzuweisen als geräuchertes Cannabis, da es langsamer einsetzt, in der Therapie weniger dosiert wird, bei regelmäßiger Anwendung nahezu keine Vergiftung auftritt und auch nach chronischer Anwendung nur minimale Entzugssymptomatik auftritt. Bisher wurden bei Sativex keine bekannten Missbrauchs- oder Umleitungsvorfälle gemeldet (Stand November 2007). Es wird erwartet, dass Sativex nach seiner Genehmigung in Anhang IV des Gesetzes über den Missbrauch von Drogen im Vereinigten Königreich aufgenommen wird.

Die kognitiven Wirkungen von Cannabis wurden überprüft ([Russo et al. 2002](#) ; [Fride und Russo 2006](#)), im therapeutischen Kontext wurden jedoch weniger Studien durchgeführt. Die Auswirkungen des chronisch starken Cannabiskonsums in der Freizeit auf das Gedächtnis lassen nach einigen Wochen Abstinenz ohne Folgen nach ([Pope et al 2001](#)). Studien mit Komponenten der Halstead-Reitan-Batterie mit Sativex bei neuropathischen Schmerzen mit Allodynie ergaben keine Veränderungen gegenüber Placebo ([Nurmikko et al. 2007](#)), und bei zentralen neuropathischen Schmerzen bei MS ([Rog et al. 2005](#)) zeigten 4 von 5 Tests keine signifikanten Veränderungen Unterschiede. Während sich der selektive Erinnerungstest bei Sativex nicht signifikant änderte, zeigten Placebo-Patienten eine unerwartete Besserung.

Leichte Verbesserungen wurden in Hospital Anxiety beobachtet und Depression Scales Depressionen und Angstwerte wurden mit Sativex bei MS - Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen (bemerkt [Rog et al 2005](#)), wenn auch nicht ganz statistisch signifikant. Mit der Verabreichung von Sativex wurden keine langfristigen Stimmungsstörungen in Verbindung gebracht.

Die Debatte über den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie wird fortgesetzt (Übersicht ([Fride und Russo 2006](#))). Eine ätiologische Beziehung wird von epidemiologischen Daten nicht gestützt ([Degenhardt et al. 2003](#)), sollte jedoch, falls vorhanden, eine Beziehung zu Dosis und Dauer einer hohen Exposition aufweisen. Es ist wahrscheinlich , dass niedrigere Serumspiegel von Sativex in therapeutischer Verwendung in Verbindung mit anti-psychotischen Eigenschaften von CBD ([Zuardi und Guimaraes 1997](#)), würden Risiken minimieren. Kinder und Jugendliche wurden bisher von den Sativex-RCTs ausgeschlossen. SAFEX-Studien mit Sativex haben nur wenige Fälle von Gedankenstörungen, Paranoia oder ähnlichen Beschwerden ergeben.

Bei Versuchstieren wurden schädliche Wirkungen von Cannabinoiden auf die Immunfunktion in Dosen beobachtet, die das 50- bis 100-fache des psychoaktiven Spiegels betragen ([Cabral 2001](#)). Bei vier Patienten Cannabiskraut therapeutisch seit über 20 Jahren verwendet wurden keine Anomalien in Leukozyten, CD4 oder CD8 - Zellzahlen (beobachtet [Russo et al 2002](#)). Untersuchung von MS - Patienten auf Cannador zeigte keine großen Immun Veränderungen ([Katona et al 2005](#)), und in ähnlicher Weise kein aufgetreten mit gerauchten Cannabis in einer Kurzzeitstudie von HIV - Patienten ([Abrams et al 2003](#)). Hämatologische Maßnahmen waren bei allen Sativex-RCTs ohne klinische Anzeichen einer Immundefizienz normal.

Es werden häufig Bedenken hinsichtlich neuer Arzneimittelwechselwirkungen geäußert, aber nur wenige haben zu Sativex-RCTs geführt, obwohl sie zusammen mit Opiaten, vielen anderen psychoaktiven Analgetika, Antidepressiva und Antikonvulsiva ([Russo 2006a](#)) angewendet werden , möglicherweise aufgrund der Fähigkeit von CBD, sedativen Wirkungen von THC entgegenzuwirken ([Nicholson et al. 2004](#)). In einer Untersuchung der Auswirkungen auf den hepatischen Cytochrom P450-Komplex wurden keine Auswirkungen von THC-Extrakt, CBD-Extrakt oder Sativex beobachtet ([Stott et al. 2005b](#)). In einer zusätzlichen Studie zeigten Sativex und seine Komponenten bei einer Cannabinoidkonzentration von 314 ng / ml keine signifikante Induktion von menschlichem CYP450 ([Stott et al. 2007](#)). Daher sollte Sativex sicher in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden können, die über diesen Weg metabolisiert werden.

Die Marinol Patienten Monographie warnt davor , dass die Patienten sollten nicht Auto fahren, Maschinen bedienen oder in gefährliche Tätigkeiten auszuführen , bis zu den Wirkungen der Droge gewöhnt ([http://www.solvaypharmaceuticals-us.com/static/wma/pdf/1/3/1/9 / Marinol5000124ERev52003.pdf](http://www.solvaypharmaceuticals-us.com/static/wma/pdf/1/3/1/9/Marinol5000124ERev52003.pdf)). Die Sativex-Produktmonografie in Kanada

([http://www.bayerhealth.ca/display.cfm?Object_ID=272&Article_ID=121 &expandMenu_ID=53&prevSubItem=5_52](http://www.bayerhealth.ca/display.cfm?Object_ID=272&Article_ID=121&expandMenu_ID=53&prevSubItem=5_52)) schlägt vor, dass Patienten, die es einnehmen, kein Auto fahren sollten. Angesichts der Tatsache, dass THC die aktivste Komponente ist, die diese Fähigkeiten beeinflusst, und der niedrigen Serumspiegel, die bei der Sativex-Therapie (siehe oben) erzeugt werden, ist es logisch, dass Patienten nach einer frühen Dosistitration und je nach Individuum in der Lage sein könnten, solche

Aktivitäten sicher auszuführen Umstände, ähnlich wie für orales Dronabinol vorgeschlagen. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf einen Bericht eines Expertengremiums ([Grotenhermen et al. 2005](#)), die Cannabinoide und das Fahren umfassend analysierten. Es wurden wissenschaftliche Standards wie Nüchternheitstests am Straßenrand und THC-Serumspiegel von 7–10 ng / ml oder weniger als sinnvolle Ansätze zur Bestimmung der relativen Beeinträchtigung vorgeschlagen. Keine Studien haben signifikante Probleme in Bezug auf Cannabis gezeigt, die das Fahrverhalten bei Plasmaspiegeln unter 5 ng / ml THC beeinträchtigen. Frühere Studien belegen, dass 4 schnelle oromukosale Sativex-Sprays (die über der durchschnittlichen Einzeldosis in der Therapie lagen) Serumspiegel deutlich unterhalb dieser Schwelle erzeugten ([Russo 2006b](#)). Sativex hat sich mittlerweile als Cannabinoid-Wirkstoff mit minimaler psychotroper Wirkung etabliert.

Cannabinoide können über die Analgesie hinaus signifikante „Nebeneffekte“ bieten. Dazu gehören mit THC gut etablierte antiemetische Wirkungen, die jedoch zusätzlich für CBD ([Pertwee 2005](#)), die Fähigkeit von THC und CBD, in malignen Zellen Apoptose zu erzeugen und die krebsinduzierte Angiogenese zu hemmen, gezeigt wurden ([Kogan 2005](#) ; [Ligresti et al 2006](#)). sowie die neuroprotektiven antioxidativen Eigenschaften der beiden Substanzen ([Hampson et al. 1998](#)) und Verbesserungen bei symptomatischer Schlaflosigkeit (Russo et al. 2007).

Inwieweit Cannabinoid-Analgetika in der Schmerzbehandlung eingesetzt werden, muss derzeit noch festgelegt werden. Daten zur Verwendung von Sativex in Kanada für den letzten gemeldeten Zeitraum von 6 Monaten (Januar bis Juli 2007) ergaben, dass 81% der in diesem Zeitraum für Patienten ausgestellten Rezepte Nachfüllungen waren (Daten in den Akten von Brogan Inc Rx Dynamics), was in einigen Fällen darauf hindeutet Grad der Akzeptanz und des Wunsches, eine solche Behandlung fortzusetzen. Angesichts ihrer Multimodalitätseffekte auf verschiedene nozizeptive Pfade, ihrer zusätzlichen Nebeneffekte, der Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile bisheriger spezifischer Präparate in fortgeschrittenen klinischen Studien und der komplementären Mechanismen und Vorteile ihrer Kombination mit einer Opioidtherapie erscheint die Zukunft für Cannabinoidtherapeutika in der Tat sehr hell.