

# Cannabinoide in der Schmerztherapie

Hope or Dope?

B. Kraft



# Cannabinoide $\neq$ Cannabis!



- **Cannabis**

Pflanzenmaterial oder Extrakt mit 80-109 verschiedenen Cannabinoiden, sowie Terpenen, Flavonoiden etc.

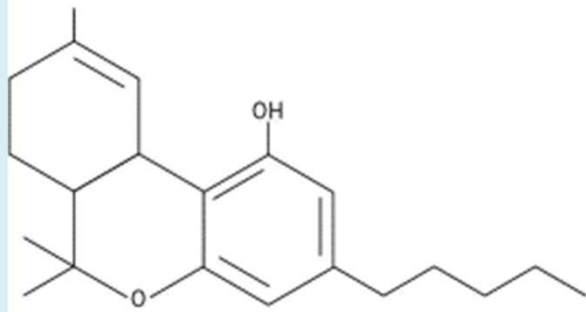


- **Cannabinoide**

Synthetische oder pflanzliche Einzelsubstanzen, definierter Wirkstoffgehalt: **Dronabinol**, **Canemes<sup>®</sup>**, **Sativex<sup>®</sup>**, **Cannabidiol**

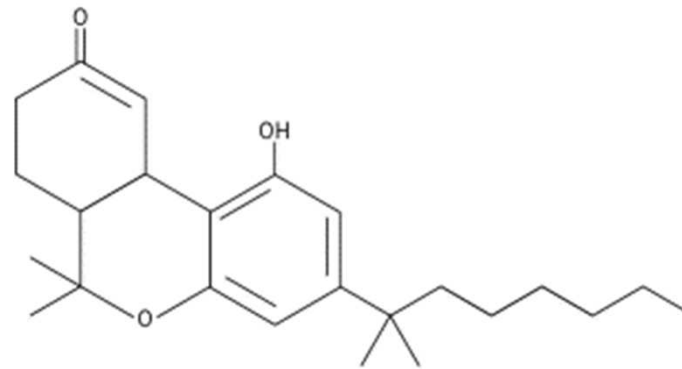


# Chemische Struktur



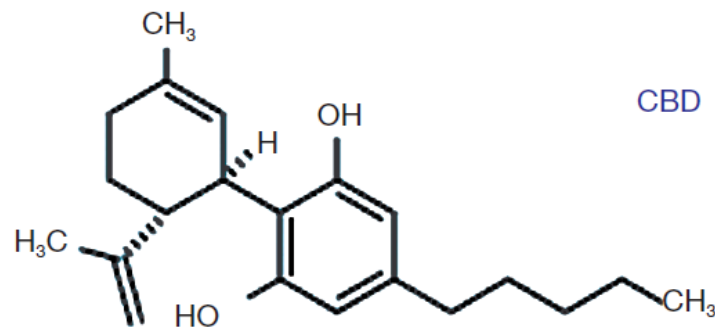
THC

**Tetrahydrocannabinol**  
**Dronabinol**



Nabilone

**Nabilone (Canemes®)**



CBD

**Cannabidiol**

# Wie wirken Cannabinoide?

Physiologische Grundlagen

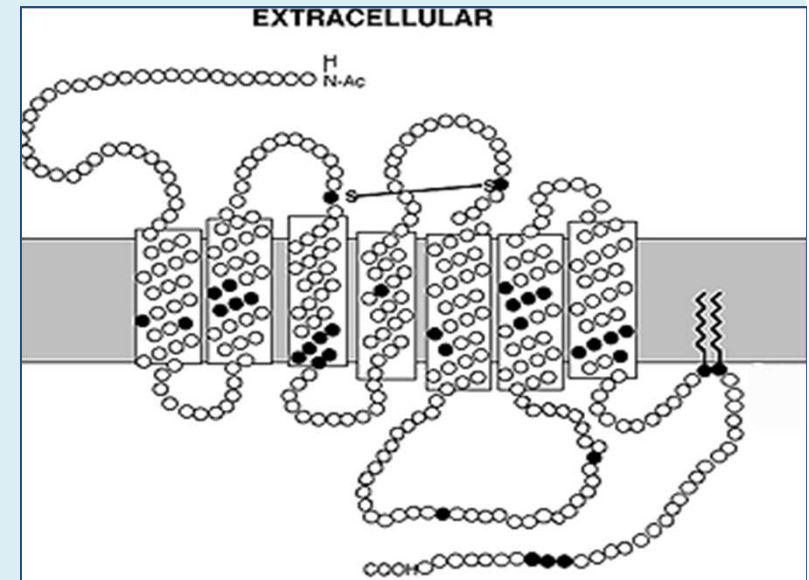


# Spezifische Rezeptoren....

## Dronabinol, Canemes<sup>®</sup> (Nabilone)

7-Helix-transmembran,  $G_{i/o}$ -Proteingekoppelt

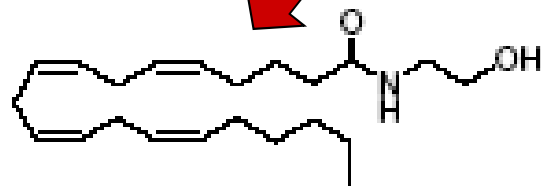
- **CB<sub>1</sub>**: **ZNS**, Peripheres Nervensystem, **Leber**, **Fettgewebe**, Darm, Reproduktionsorgane
- **CB<sub>2</sub>**: Milz, **Immunsystem**, Keratinozyten, **Mikroglia**, Hirnstamm(!)
- **GPR55**, **TRPV1**



# Körpereigene Liganden: Endocannabinoide

CB1

CB2

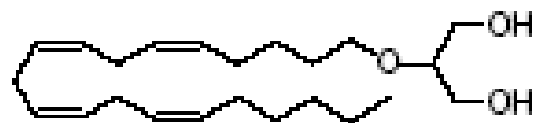


Anandamide

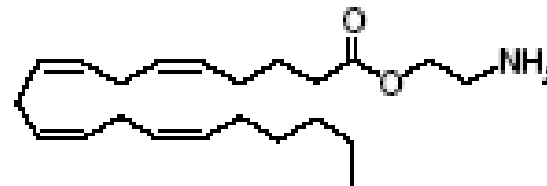
Arachidonylethanolamid



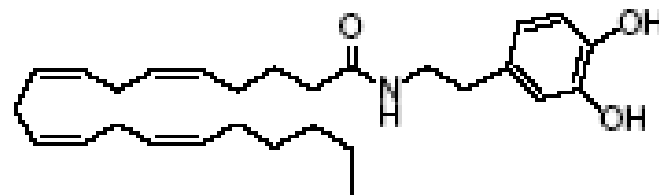
2-arachidonoylglycerol (2-AG)



Noladin-ether



Virodhamine



N-arachidonoyldopamine (NADA)

Arachidonsäure-  
Derivate,  
Lipidmediatoren,  
Eicosanoide

# Wozu ein Endocannabinoid-System?



## Homöostase-Hypothese (Woods, 2005)

- **Relax:** Reduktion von **Angst, Schmerz, Muskeltonus**, Temperatur, Blutdruck, Hormonproduktion
- **Rest:** Hemmung von Bewegungsaktivität, Sedierung
- **Forget:** Gedächtniskonsolidierung, **Auslöschung negativer Erlebnisinhalte**
- **Protect:** zellulär (Neuroprotektion) und auf Gefühlsebene
- **Eat:** **Appetitsteigerung** und Belohnungsverhalten

# Cannabidiol ist anders...

## **Nicht-psychootrop, antipsychotisch**

- „multitarget drug“
- Blocker des Equilibrative Nucleoside Transporters (ENT): antagonisiert THC am CB1R
- Blocker des G-protein-gekoppelten Rezeptors GPR55,
- und des „transient receptor potential of melastatin type 8 (TRPM8)Kanals
- Hemmt COX und LOX
  
- Aktiviert TRPV1 und 2 TRPV2-Kanäle
- Hemmt Aufnahme and Abbau (FAAH) von Anandamide
- Polyphenol-Struktur: potentes Antioxidant
  
- **Epilepsie (Epidiolex®)**
- **Psychosen/Schizophrenie**



# Wirken Cannabinoide beim akuten und chronischen Schmerz?



# Welche Effekte von THC/Nabilone sind klinisch nachgewiesen?

- Moderate analgetische Wirkung
- Muskelentspannung, Reduktion von Muskeltonus
- Reduktion von Stress, Angst
- Verbessertes Schlaf
- Reduktion von Übelkeit/Emesis
- Appetitsteigerung (inkonsistent)

# Indikationen – relativ gute Evidenz

- Spastik (MS, Querschnitt)

Antispastisch, lindert Spastik-assoziierten und zentralen Schmerz, verbessert Beweglichkeit, Neuroprotektion?

- Palliativmedizin

Ko-analgetisch, Symptomkontrolle:

gegen Übelkeit/Erbrechen, appetitsteigernd, verbesserter Schlaf, Coping

# Indikationen – schlechte Datenlage

- Chronischer und chronischer neuropathischer Schmerz
- M. Bechterew, Rheumat. Formenkreis
- Fibromyalgie
- Torticollis, Blepharospasmus
- Chron. entzündliche Darmerkrankung (M. Crohn, Colitis Ulcerosa)
- Chronischer Unterbauchschmerz, Endometriose
- Chronischer Juckreiz
- Cluster-KS, Migräne
  
- Tourette Syndrom

## ■ PAIN MEDICINE

Anesthesiology 2008; 109:101-10

Copyright © 2008, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

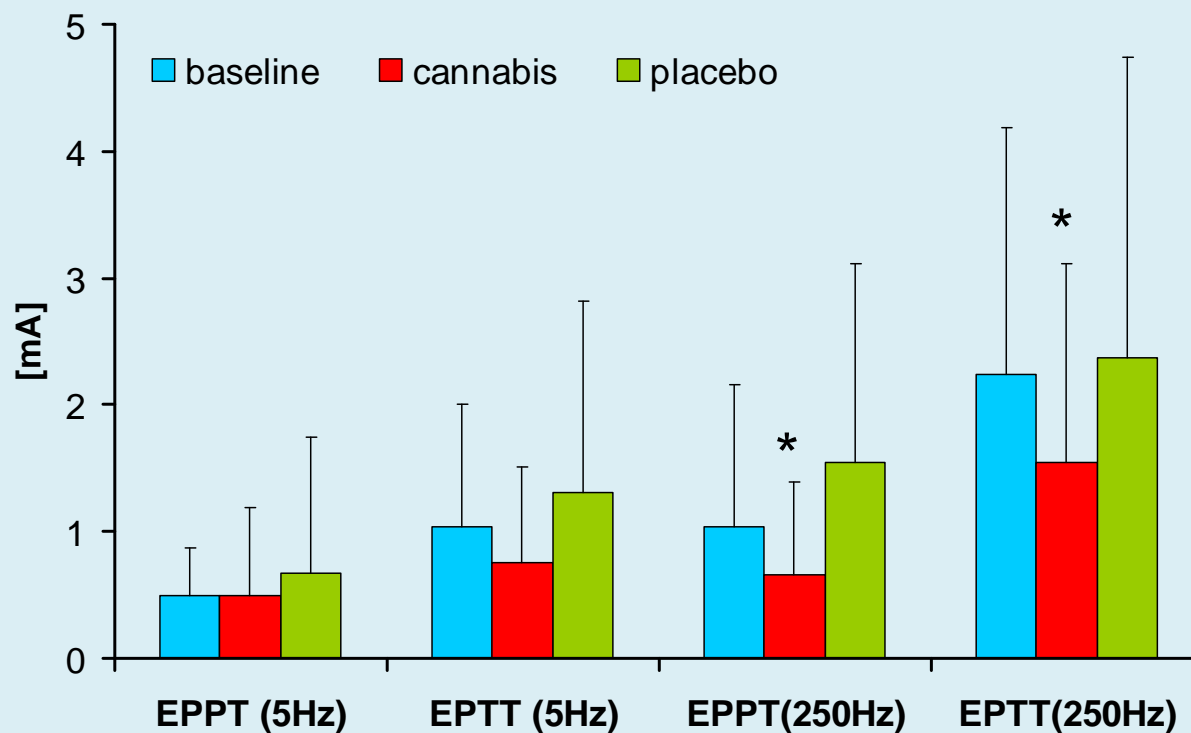
### *Lack of Analgesia by Oral Standardized Cannabis Extract on Acute Inflammatory Pain and Hyperalgesia in Volunteers*

Birgit Kraft, M.D.,\* Nathalie A. Frickey, M.D.,† Rainer M. Kaufmann, M.D.,‡ Marcus Reif, Ph.D.,§ Richard Frey, M.D.,|| Burkhard Gustorff, M.D.,# Hans G. Kress, M.D., Ph.D.\*\*

- Induktion eines Sonnenbrands 20h vor Studiensitzung (3 x MED)
- standardisierter Cannabisextrakt (20mg THC/10mg CBD per os vs. Plazebo (5mg Diazepam)
- „Sekundäre“ Hyperalgesie (Pin prick, Brush)
- Reaktionstest (Akkustisches Signal)
- Schmerzschwellen-Messung



# Erythem: Elektrische Schmerzschwellen



EPPT: Electrical pain perception threshold, EPTT: Electrical pain tolerance threshold

Signifikante Abnahme der EPPT und EPTT bei 250 Hz in der Cannabisgruppe

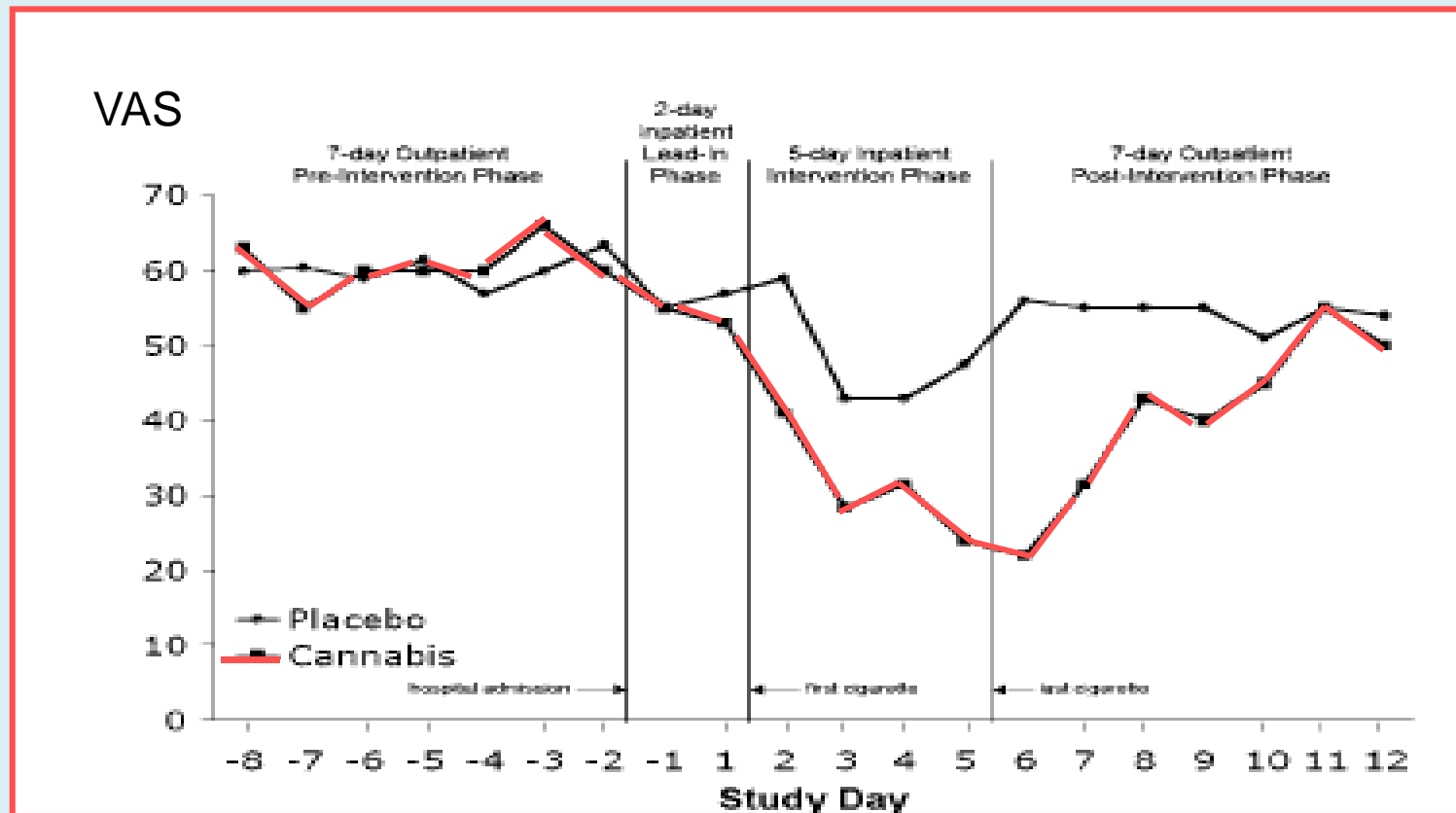
(n =15; \*P < 0.05).

# Klinische Untersuchungen bei akuten Schmerzen

---

- Buggy et al., Pain 2003  
THC 5mg nach abdominalen Hysterektomie → kein Effekt
- Holdcroft et al., Anesthesiology 2006  
Cannabisextrakt 5, 10 und 15 mg nach postoperativer PCA-Therapie → kein Effekt bei 5mg, Synkope bei 15mg
- Beaulieu P., Can J Pain, 2006  
Nabilone 1 und 2mg vs. Ketoprofen und Placebo bei postoperativen Schmerzen  
→ geringer Effekt bei 1mg, Hyperalgesie bei 2mg

# Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy



n = 50; 52% d. Pat. in der Cannabisgruppe erfuhren eine Schmerzreduktion von >30% vs. 24% in der Placebogruppe



# Sativex bei Chemotherapie-induzierter PNP

- Pilotstudie mit 16 PatientInnen (RCT, cross-over design)
- NRS>4 persistierend 3 Mon. nach Chemotherapie (Cisplatin, Vincristin, Paclitaxel)
- 5 Responder mit Schmerzreduktion von 2,6 Punkten (NRS), NNT 5

*Lynch M et al., 2014 J Pain Symptom Management*

# Vergleich neuropathische Schmerzen:

- **Cannabinoide: NNT  $\approx$  3-4 für moderate Schmerzlinderung??**

Boychuk et al., 2015

- Amitriptylin

NNT 2.4 für moderate Schmerzlinderung, NNH 16 (major AE); 4 (minor AE)

- SNRI (Duloxetin, Venlafaxin)

NNT 5.1, NNH 21.5

- Carbamazepin

NNT 3.3 (PNP), NNH 3.7 (minor AE)

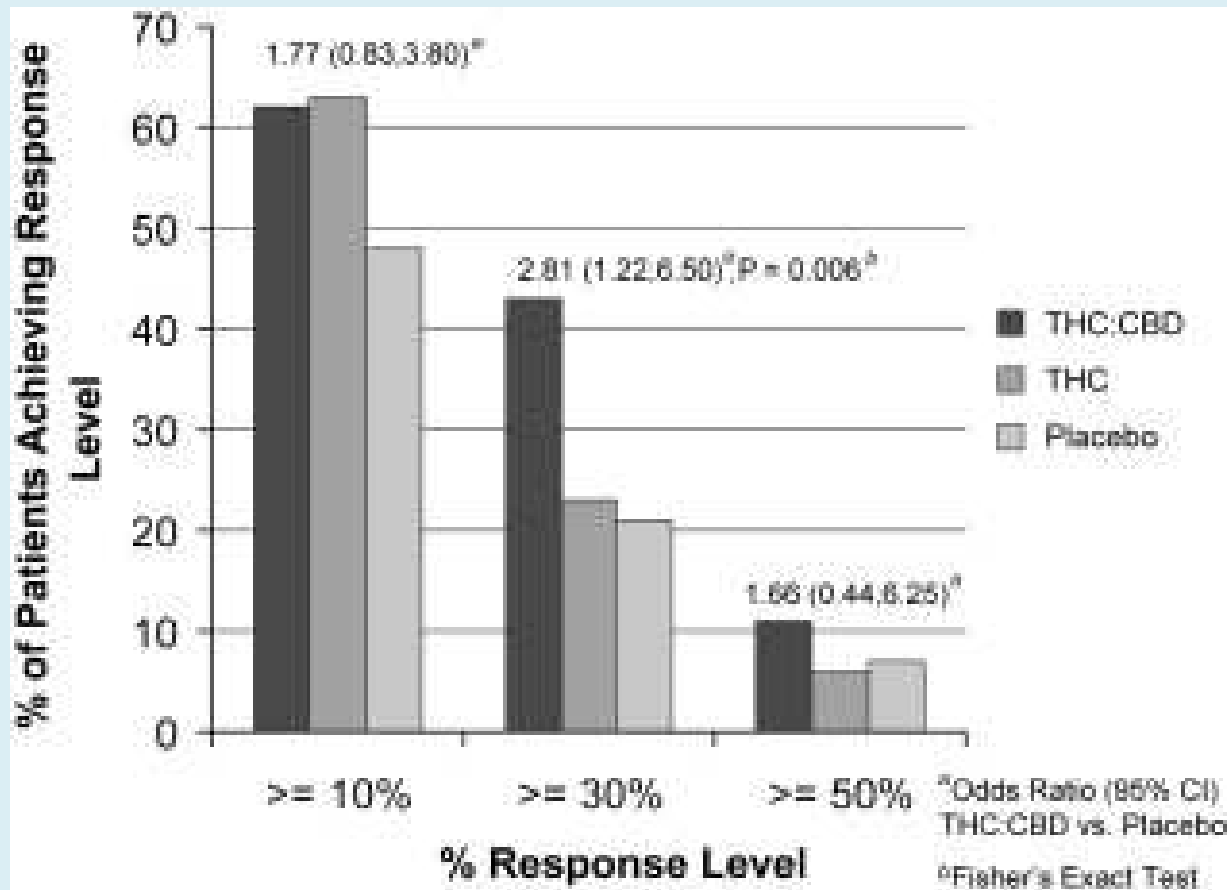
- Gabapentin

NNT 5.1 (alle Arten neuropath. Schmerz), NNH 26.1

- Pregabalin

NNT 3.1 (alle Arten neuropath. Schmerz), NNH 7.4 (minor AE)

Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled  
Parallel-group study of the efficacy, safety and tolerability of  
THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable  
cancer pain



N = 177

Schmerz > VAS 4

Mehr als 271mg

Morphin/d

Kein Einfluss auf

Durchbruchschmerz

43% mehr als 30%

Verbesserung

Johnson et al., J Pain Symp Manage, 2010

# Der Schmerz (30)1/Feb 16

- **Schmerz (Arthritis, Fibromyalgie, LBP)**  
Keine ausreichende Evidenz, methodische Probleme in den Studien
- **Schmerz (neuropathisch)**  
3rd-line, Therapieversuch bei ausgewählten Patienten, ca. 30%-ige Schmerzreduktion
- **Schmerz bei Tumorerkrankungen**  
Individueller Heilversuch indiziert, wenn Opiate nicht ausreichen, Symptomkontrolle
  
- **Chemotherapie-induziertes Erbrechen**  
kein Vergleich mit NK1-Antagonisten, evtl. besser bei konditioniertem Erbrechen,  
3rd-line Empfehlung
- **Kachexie/Appetit**  
Megestrol besser, aber NW Impotenz
- **Gastroenterologie**  
Evidenz unklar, eine M. Crohn-Studie mit Cannabiszigaretten (Israel)

# Cannabinoide als Analgetika

- Wenig effizient bei Akutschmerz
- Ca. 30% Schmerzreduktion bei chronischem Schmerz: Studien zu neuropathischen, inflammatorischen, zentralen MS-assoziierten Schmerzen
- Responder/Non-Responder
- Besserung von Schlaf, Stimmung und Coping, Symptomkontrolle

# Checkliste Indikationen

Indikation	THC	CBD
Neuropathische Schmerzen	+++	+
<i>Chemotherapie-induziert:</i>		
Periphere Neuropathie	++	?
Übelkeit/Erbrechen	+++	Tiermodelle
Konditioniertes Erbrechen	+	Tiermodelle
Appetitstimulation	++	?
Spastik, spast. Krämpfe	+++	+
Entzündung	+	++
Krampfanfälle	+	+++
Angst	+ oder -	Simulationen
Depression	(+) Adjuvans?	Tiermodelle
<i>Tumorerkrankungen:</i>		
Präklinisch	++	++
Klinisch	+	?

# Checkliste Kontraindikationen

Kontraindikationen	Vorsicht geboten
Alter unter 25 J	Autofahren
Schwangerschaft, Stillen	Betätigung von Maschinen
Schizophrenie	Aktueller Gebrauch von Sedativa und Hypnotika
Psychotische Episoden, Psychose bei Rauchen v. Cannabis	Hypotension
KHK, Herzerkrankungen	Starker Nikotinabusus (Arteritis-Risiko)
Anamnestisch Alkohol – oder Substanzmissbrauch	Kombination mit starken CYP 3A4-Hemmern*
*Clarithromycin, Ketoconazol, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir	

## Pharmakokinetisches Profil verschiedener Cannabinoid-Zubereitungen

Route of administration	Action		Amenable to self-titration
	Onset (min)	Duration (h)	
Smoked	5	2–4	++++
Vaporized	5	2–4	++++
Oral			
Botanical			
Cooked	30–60	8–12	+
Oil	30–60	8–12	+
Tea	30–60	8–12	+
Nabilone	60–90	8–12	+
Dronabinol	30–60	4–6	+
Oromucosal (nabiximols)	15–40	2–4	++



# Unklare cardiovaskuläre Todesfälle bei Cannabisrauchern?

- **Bachs and Morland, 2001 Forensic Sci Int:** 6 akute cardiale Todesfälle bei jungen Männern
- **Franz and Frishman, 2016 Cardiol Rev: Marijuana Use and Cardiovascular Disease.** “Additionally, marijuana has been associated with triggering myocardial infarctions in young male patients. Smoking marijuana has been shown to increase the risk of MI onset by a factor of 4.8 for the 60 minutes after marijuana consumption, and to increase the annual risk of MI in the daily cannabis user from 1.5 to 3% per year.”
- **Rumalla et al. 2016, J Neurol Sci: Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: A population-based analysis of hospitalized patients in the United States** “Among younger adults, recreational marijuana use is independently associated with 17% increased likelihood of AIS hospitalization”
- Fallberichte zu „Spice“, „K2“: synthetische Cannabinoide (4000 Fälle/26 letal)

# Metabolismus

**TABLE II** Cannabinoid cytochrome P450 metabolism

	Metabolizing enzyme	Enzyme inhibition	Enzyme induction
Smoked cannabis	2C9, 2C19, 3A4	3A4, 2B6, 2C9, 2D6	1A2
Tetrahydrocannabinol	2C9, 3A4	3A4	—
Cannabidiol	2C19, 3A4	2B6, 2C9, 2D6, 3A4	—
Nabilone	2C9	—	—
Dronabinol	2C9, 3A4	3A4	—

# Elimination von THC

- Rasche Metabolisierung in der Leber (Cyt. P 450)
- 11-OH-THC: 13% renale Ausscheidung
- Anreicherung im Fettgewebe
- Hohe Proteinbindung
- Kaum Entfernung durch Dialyse

# Können Cannabinoide Krebs heilen?



**Rick Simpson – der Mann, der dank Hanföl mehr als 5000 Krebspatienten zu heilen half**

*Bereits länger als ein Jahrhundert verheimlichen große Konzerne und Pharmaunternehmen weltweit ein Naturheilmittel **gegen Krebs und andere Krankheiten**. Dies tun sie selbstverständlich im Interesse des persönlichen Gewinns. **Rick Simpson hat ein Naturheilmittel gegen Krebs wiederentdeckt und teilt es mit allen, die Interesse haben.***

# Ausblick in präklinische Studien:

- Tumorzellen können CB1 und CB2 Rezeptoren exprimieren
- Ausmaß der Expression von CBR kann ein wichtiger prognostischer Parameter sein
- Antiproliferative und proliferative Effekte möglich, immunolog. Vorgänge, Metastasierung

# Ihre Fragen?



**This rat is HIGH on MARIJUANA.**

A rat under the influence of Marijuana (Hashish). To readers that are not acquainted with the anatomy of rat: the hairless, scaly, structure protruding in front is the tail. (Y. Greenfeld)