

- ▶ Grundsätzlich muss das eher **psychotrop wirksame Δ_9 -Tetrahydrocannabinol (THC)** vom eher **immunologisch wirksamen Cannabidiol (CBD)** unterschieden werden.
- ▶ Die in Österreich verfügbaren THC-hältigen Arzneimittel finden zunehmend in der **Behandlung von chronischen Schmerzerkrankungen** Einsatz.
- ▶ **CBD** zeigt in klinischen Studien eine zunehmende evidenzbasierte Wirksamkeit **bei Kollagenosen**.
- ▶ Cannabinoide eignen sich gut als **additive Therapieform** bei rheumatologischen und chronischen Schmerzerkrankungen.



Mythen und Fakten

Cannabinoide in der Rheumatologie

Die Behandlung von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen und chronischen Schmerzzuständen im Bereich des Bewegungs- und Stützapparates ist häufig nichtzufriedenstellend. Der Einsatz cannabis-haltiger Arzneimittel hält zunehmend in den klinischen Alltag Einzug. Fehlende solide klinische Studien sorgen jedoch auch für Verunsicherung und Gegner dieser „pflanzlichen“ Therapieform.

Die in der Öffentlichkeit bestehende Diskussion über Cannabinoide wird sowohl sachlich als auch wissenschaftlich leider nur sehr selten korrekt geführt. Weder die Verteufelung als illegale Droge noch die Heilsbringung bei Krebs-erkrankungen sind fachlich zu unterstützen.

Der Begriff Cannabinoid bezieht sich üblicherweise auf Verbindungen, welche die G-Protein-gekoppelten Cannabinoidrezeptoren 1 und 2 (CB1 und CB2) aktivieren. CB1-Rezeptoren, die hauptsächlich auf Neuronen im Hippocampus und in den Basalganglien lokalisiert sind, vermitteln die psychoaktiven Wirkungen von Cannabinoiden.¹ CB2-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich auf dem Gewebe und auf zirkulierenden Zellen des Immunsystems.² Manchmal werden aber auch viele Cannabis-komponenten, die keinen der beiden Rezeptoren aktivieren, als Cannabinoide bezeichnet. Die Cannabispflanze enthält mehr als 60 Cannabinoide und 200–250 nichtcannabinoide Bestandteile, für die teilweise eine klinische Wirkung nachgewiesen werden konnte, woraus folgt, dass der therapeutische Nutzen von Marihuana mit einer Kombination dieser Verbindungen zusammenhängt.³

Antiinflammatorische und damit schmerzreduzierende Effekte

In vitro, in diversen Tiermodellen, aber auch in der bis dato insuffizienten klinischen Datenlage konnten unterschiedliche antiinflammatorische und damit schmerzreduzierende Effekte der unterschiedlichen Cannabinoide gezeigt werden.^{4–8} Insbesondere die Wirkung auf Enzyme (Interleukin[IL]-1b, IL-6, Matrixmetalloproteinasen, Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor(PPAR)- γ , IL-8, TNF α -induzierte NF κ B-Aktivierung), die zu einer Knorpel- und Knochendestruktion führen, stellt ein basiswissenschaftliches Fundament dar, auf dem die Entwicklung von sicheren und wirksamen Medikamenten vorangetrieben werden sollte.

Die Hauptunterscheidung der aktuell gebräuchlichen Substanzen muss zwischen Δ_9 -Tetrahydrocannabinol (THC) mit einer vermehrten Wirkung am CB1-Rezeptor und Cannabidiol (CBD), das – immunologisch interessanter – eher am CB2-Rezeptor wirkt, getroffen werden, da sich hier doch beträchtliche Unterschiede in der Wirkung und den dementsprechenden Einsatzgebieten zeigen.

Indikationen in Leitlinien gelistet

In Österreich sind Dronabinol, Nabilon und Nabiximols wohl die aktuell am meisten eingesetzten synthetischen bzw. extrahierten THC-Arzneimittel. Der insuffizienten Studienlage in der Therapie chronischer Schmerzen oder der Fibromyalgie stehen zunehmend klinische Erfahrungsberichte gegenüber. Neben der

Schmerzlinderung stehen hier insbesondere die Verbesserung von Schlafqualität, Angstzuständen und Depression im Fokus. Auch die Leitlinien von nationalen und internationalen Schmerzgesellschaften listen mittlerweile eine Reihe von möglichen Indikationen, darunter auch die rheumatisch oder muskulär bedingten Schmerzen beim Fibromyalgiesyndrom (FMS) und Schlafstörungen bei chronischem Schmerzsyndrom auf. Als strenge Kontraindikation sind jedenfalls schwere psychiatrische Erkrankungen (Psychosen), Schwangerschaft und Stillzeit definiert.

Richtige Dosierung im Fokus

Die immunrheumatologisch extrem interessante Substanz CBD muss aus unterschiedlichen Blickwinkeln betrachtet werden: Einerseits werden aktuell vielerorts Präparate verkauft, die versprochene Effekte nicht erzielen können, und Kunden kaufen aufgrund von Dosischwankungen und ineffektiver Dosierung sehr oft die sprichwörtliche „Katze im Sack“. In einer diesbezüglichen Studie wurden 67 CBD-Produkte im Onlinehandel bestellt und analysiert. Nur ein Bruchteil der Präparate enthielt wirklich die angegebenen Mengen und eignete sich qualitativ für den verlässlichen Einsatz – theoretisch mit medizinischem Hintergrund.^{9, 10}

Andererseits konnte bei Erkrankungen wie der Sklerodermie und der Dermatomyositis über die Inhibition von Typ-1-Kollagen, den daraus resultierenden geringeren Wachstumsfaktor in der Haut und über die geringere TGF β -Ausschüttung die geringere Fibrosierung der



Haut in klinischen Phase-II- und -III-Studien belegt werden.^{11–13} Im Tiermodell der Sklerodermie konnten die kutane sowie die pulmonale Fibrosierung überhaupt verhindert und die Antikörperbildung signifikant reduziert werden.¹⁴

Therapeutische Konsequenzen: Die damit assoziierte weitere (prä-)klinische Entwicklung stellt einen neuen Ansatz zur Behandlung von Krankheiten dar, die durch akute und chronische Entzündungsvorgänge charakterisiert sind.

Im klinischen Alltag sollte berücksichtigt werden, Cannabinoide stets unter ärztlicher Aufsicht, in Form von Fertigarzneimitteln oder standardisierten Magistralrezepturen und als Add-on-Therapie zur laufenden Regelmedikation einzusetzen. Die daraus resultierende Reduktion anderer Medikamente, wie etwa von Opioiden, wird durchaus häufig beobachtet, stellt aber nicht den Regelfall dar.

Der klinische Alltag

Obwohl sich der klinische Einsatz von Cannabinoiden in der Therapie von chronischen

Schmerzen bewährte, stellt sich die Bewilligung durch Sozialversicherungsträger oft als unüberwindbare Hürde für Patienten dar. Die genaue Dokumentation der bisherigen Therapien und leider oft auch zusätzlich der Weg zum Gericht ermöglichen zu wenigen Patienten den Zugang zur Therapie. Glücklicherweise finden sich zunehmend Apotheken als Kooperationspartner, die es den Patienten ermöglichen, die Medikamente in der richtigen Dosierung zu einem deutlich günstigeren und damit auch längerfristig finanzierbaren Preis zu beziehen.

Resümee

Der medizinische Einsatz von Cannabinoiden ist zu Recht weiterhin der Mittelpunkt vieler fachlicher Diskussionen. Positiv anzumerken ist, dass die wissenschaftliche Evidenz in den letzten Jahren kontinuierlich zunahm, wobei große randomisierte klinische Studien auch weiterhin dringend notwendig sind, um einen langfristigen Einsatz rechtfertigen zu können. Aus der persönlichen Erfahrung heraus soll nicht unerwähnt bleiben, dass Patienten mit rheumatologischen Grunderkrankungen und

chronischen Schmerzen einer Gruppe angehören, die unabhängig von der wissenschaftlichen Evidenz oft von Cannabinoiden profitieren kann, wobei hier zum aktuellen Zeitpunkt der klinische Fokus auf chronische Schmerzen (FMS, Polyneuropathie etc.) und THC-Arzneimittel gelegt werden sollte. Der immunologische Einsatz von CBD-Derivaten erscheint, auch evidenzbelegt, eine interessante Zukunftsoption darzustellen. ■

- 1 Mackie K, *Handb Exp Pharmacol* 2005; (168):299–325
- 2 Castaneda JT et al., *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8(1):323–32
- 3 Zurier RB, Burstein SH, *FASEB J* 2016; 30(11):3682–9
- 4 Parker J et al., *Rheumatol Int* 2008; 28(7):631–5
- 5 George KL et al., *J Cell Physiol* 2008; 214(3):714–20
- 6 Sancho R et al., *Mol Pharmacol* 2003; 63(2):429–38
- 7 Massa F et al., *J Clin Invest* 2004; 113(8):1202–9
- 8 Tsang CC, Giudice MG, *Pharmacotherapy* 2016; 36(3):273–86
- 9 Fitzcharles MA et al., *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(5):681–8
- 10 Häuser W et al., *Eur J Pain* 2018; 22(3):455–70
- 11 Spiera R et al., *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(8):1350–60
- 12 Spiera R et al., *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 Suppl 131(4):124–33
- 13 Chandra T, Aggarwal R, *Expert Opin Emerg Drugs* 2020; 25(3):213–28
- 14 Garcia-Martin A et al., *Biochem Pharmacol* 2019; 163:321–34