

Cannabis in der Palliativmedizin

klinische Aspekte

Univ. Doz. Dr. Rudolf Likar
Abteilung für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin
Interdisziplinäre Schmerzklinik, Klagenfurt
ZISOP – Center of excellence

Begleitsymptome - Häufigkeit

Prävalenz von Begleitsymptomen bei 275
konsekutiven Patienten

Symptom	Prävalenz (%)	95% Konfidenzintervall
Asthenie	90	81-100
Anorexie	85	78-92
Schmerz	76	62-85
Übelkeit	68	61-75
Verstopfung	65	40-80
Sedierung/Verwirrtheit	60	40-75
Dyspnoe	12	8-16

Belastende Begleitsymptome bei Tumorpatienten

Übelkeit

Erbrechen

Obstipation

Dysnpoe

Schmerz

Angst

"Tumoreruch"

Schwitzen

"Magenbeschwerden"

Übelkeit und Erbrechen

**Häufigkeit bei fortgeschrittener
Tumorerkrankung:**

40 - 70% der Patienten

Grond S et al. Journal of Pain and Symptom Management, 1994; 9: 372-82

Therapie von Begleitsymptomen

Ursachen von Übelkeit und Erbrechen

gastrointestinale Stenosierung
Metabolische Entgleisung
Hirndrucksteigerung
Schmerz, Angst

Chemotherapie
Strahlentherapie
Opioide

Kontrollzone I vor enteraler Giftaufnahme

**Gesichts-
sinne**

Geschmack
Geruch
Gleichgewicht
Hören
Sehen

Kontrollzone III

zentral:

zirkumventrikuläre
Organe u.a.

Area postrema

Kontrollzone II

vor enteraler
Giftresorption

**Magen-
Darm-
Trakt**

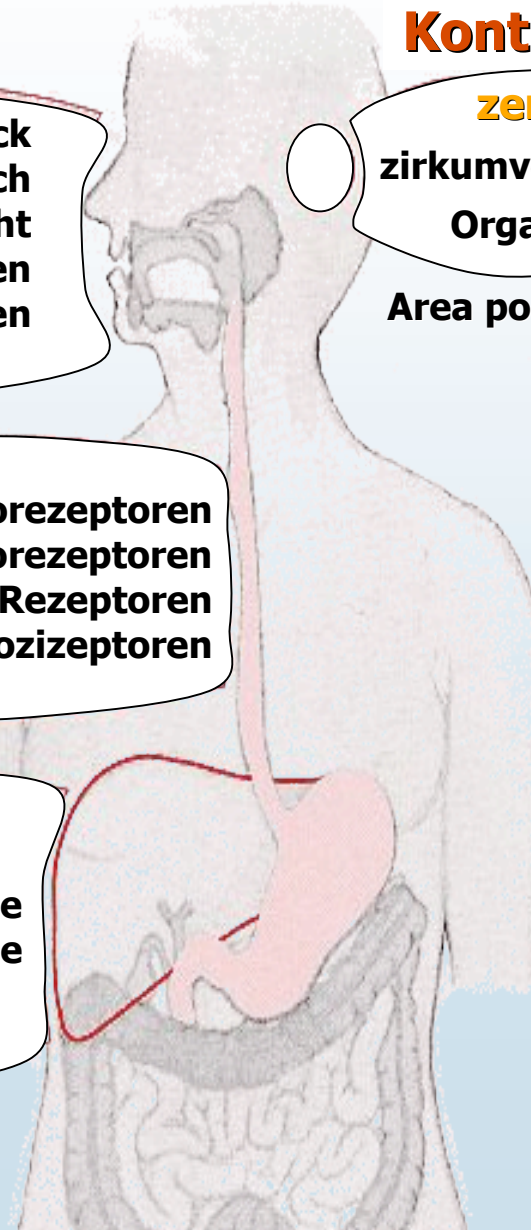
Chemorezeptoren
Mechanorezeptoren
polymodale Rezeptoren
Nozizeptoren

**Übelkeit und
Erbrechen –
Kontrollzonen**

Kontrollzone III

nach erfolgter
Giftresorption

peripher bestperfundierte
Organe



Rezeptoraffinitäten unterschiedlicher Antiemetika

	D ₂ - Rez. Ant.	H ₁ - Rez. Ant.	AChm- Rez. Ant.	5HT ₂ - Rez. Ant.	5HT ₃ - Rez. Ant.	5HT ₄ - Rez. Ag.	D ₂ -Rez. Ant. peripher
	Zentral				Zentral und peripher	Peripher	
Metoclopra- mid	++	0	0	0	+	++	++
Cisaprid	0	0	0	0	0	+++	0
Domperidon	0	0	0	0	++	0	++
Scopolamin	0	0	+++	0	0	0	0
Cyclizin	0	+++	++	0	0	0	0
Dimenhydri- nat	0	++	+	0	0	0	0
Ondansetron	0	0	0	0	+++	0	0
Haloperidol	+++	0	0	0	0	0	0
Levomepro- mazin	++	+++	++	+++	0	0	0
Trifluproma- cin	++	++	+	++	0	0	0

Rez. = Rezeptor, Ant. = Antagonist, Ag. = Agonist

Neurotransmitter: D₂ = Dopamin, H₁ = Histamin H₁, Ach_m = Acetylcholin, 5HT_{2/3/4} = Serotoningruppe
2/3/4

Indikationen

- **Cannabinoide**
 - **Anregung des Appetits (AIDS Erkrankung, Kachexie)**
 - **Hemmung von Übelkeit/Erbrechen (Chemotherapie/Palliativmedizin)**
 - **Reduzierung von Krämpfen oder muskulärer Verspannung (Multiple Sklerose, Querschnitt)**
 - **Schmerzbehandlung ergänzend zur Opioidbehandlung?**
 - **Stimmungsaufhellung**

Wirkmechanismus

- **Cannabinoid-Rezeptoren: CB 1 (ZNS)/CB 2 (Peripherie)**
- **Endocannabinoide: Anandamid, 2-AG**
- **Wirkmechanismus: - Hemmung der Adenylat-Cyclase (Ca⁺⁺ - Kanäle ↓ , K⁺ - Kanäle ↑)**
 - **Hemmung der synaptischen Transmission**

Mechanismus der antiemetischen Wirkung

nicht eindeutig geklärt

Wirkung über Cannabinoidrezeptoren im Nucleus Tractus Solitarius

Der Nucleus tractus solitarius ist der Area postrema benachbart und erhält Informationen von den chemosensitiven Rezeptoren in der Area postrema, die emetisch wirksame Substanzen im Blut entdecken. Vagale Afferenzen enden ebenfalls im Nucleus tractus solitarius.

Himmi T, Dallaporta M, Perrin J, Orsini JC. Neuronal responses to delta 9-tetrahydrocannabinol in the solitary tract nucleus. Eur J Pharmacol 1996; 312(3):273-9.

Wirkmechanismus der appetitsteigernden Wirkung

**Sowohl exogene Liganden wie
Delta-9-Tetrahydrocannabinol als auch Endocannabinoide
erhöhen im Tier die Aufnahme schmackhafter, fettreicher,
süßer Nahrung. Diese Wirkung beruht auf einer Aktivierung
des CB1-Rezeptors.**

**Es scheinen daran sowohl zentrale als auch periphere
Mechanismen beteiligt zu sein.**

Jamshidi N, Taylor A. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. Br J Pharmacol 2001;134:1151-1154.

Nebenwirkungen

- **Schwindel**
- **Benommenheit**
- **Panikattacken**
- **Psychotische Symptome**
- **Tachykardie**
- **Orthostase**

Antiemetika Tetrahydrocannabinol

Indikationen

- **chemotherapiebedingte Übelkeit (194 Artikel)**
- **Steigerung des Appetits (23 Artikel)**
- **Spastik (10 Artikel)**
- **Glaukom (56 Artikel)**
- **palliativ (11 Artikel)**

Voth, EA, Schwartz, RH: Medicinal Applications of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Marijuana, Ann Intern Med 1997, 126(10):791-798

Dronabinol

➤ **Indikation:**

- Übelkeit
- therapierefraktäres Erbrechen
- Appetitlosigkeit

➤ **Dosierung:**

- Dronabinol Tropfen 2x2,5 mg morgens und abends

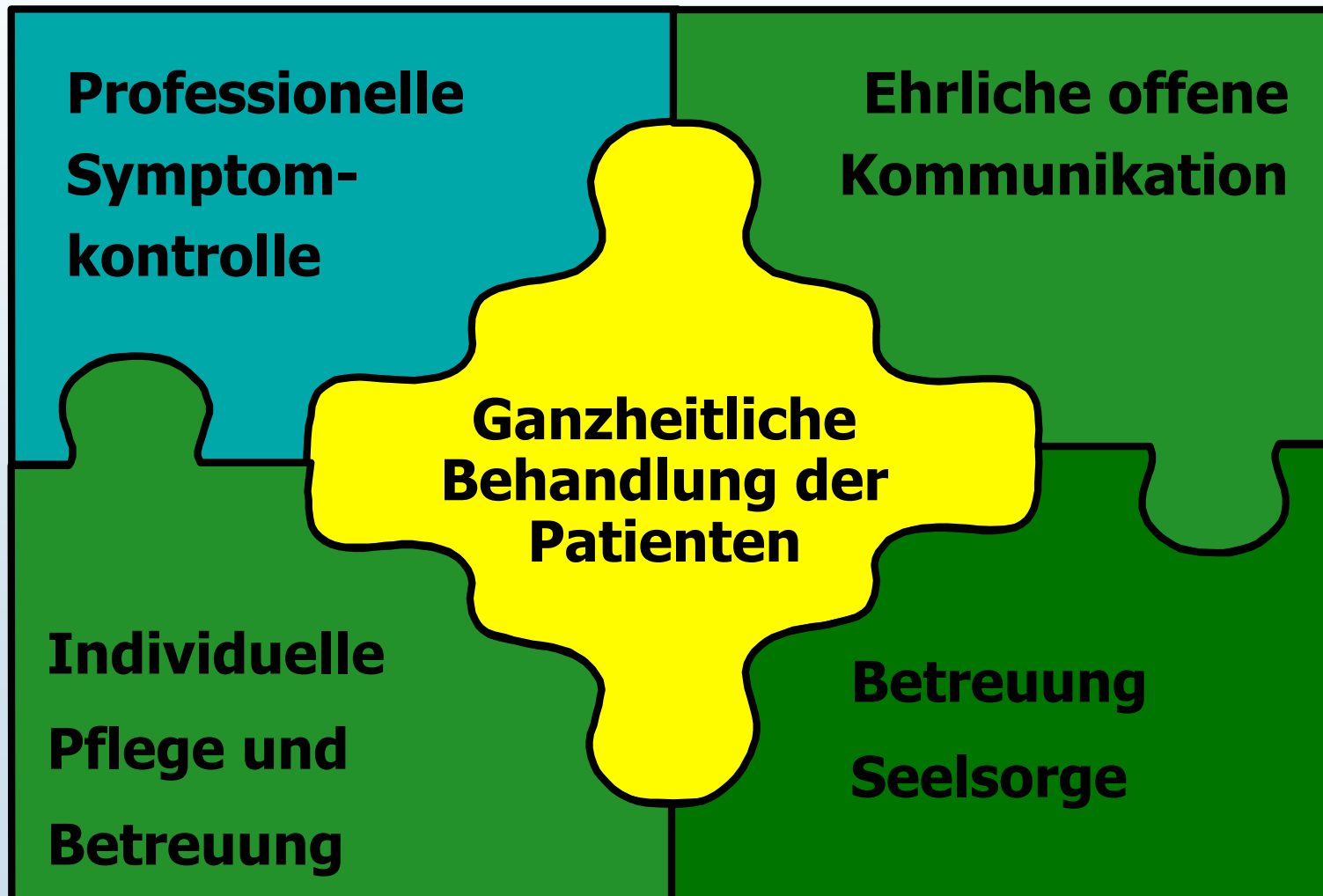
➤ **wenn am 3. Behandlungstag keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik**

- Steigerung auf 2x5 mg

➤ **wenn am 6. Tag noch immer keine ausreichende Verbesserung**

- Steigerung auf 2x10 mg

„Ganzheitliche Behandlung der Tumor- Patienten“



Cannabinoide

Bei Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen zeigte sich, dass Cannabinoide im Vergleich zu Placebo eine antiemetische Wirkung haben, ähnlich Dopaminantagonisten.

Tramer M et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systemic review. British Medical Journal. 2001; 323:16-21

36 Patienten mit refraktärer Übelkeit gegenüber standardisierter antiemetischer Therapie wurden in eine randomisierte cross-over Studie eingeschlossen.

Prochlorperazin (PCZ) 10 mg wurde verglichen mit 5 – 15 mg/m² oralem Tetrahydrocannabinol (THC) alle 4 – 6 Stunden.

Ergebnis:

Tetrahydrocannabinol reduzierte Übelkeit und Erbrechen bei 23 von 36 Patienten (64%) verglichen zu einem von 36 Patienten mit PCZ. Mit einer Dosierung von 15 mg/m² wurde eine Dysphorie beobachtet, aus diesem Grund wird empfohlen, mit einer Dosis von 5 mg/m² zu beginnen und wenn nötig zu erhöhen.

McCabe M, Smith FP, MacDonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard emetic therapy. Investigational New Drugs. 1988; 6:243-246.

Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. Live Sciences 1995; 56(23/24):2097-2102.

Fallbericht

50jähriger Mann mit multipler Metastasierung in Leber, Knochen, Gehirn, gastrointestinaler Mukosa und Lunge.

Nach cerebraler Bestrahlung litt der Patient unter massivster Übelkeit. Er wurde mit verschiedenen Antiemetika behandelt, 5 mg Dronabinol brachte eine deutliche Linderung von Übelkeit und Erbrechen.

Gonzales-Rosales F, Walsh D. Intractable Nausea and Vomiting Due to Gastrointestinal Mucosal Metastases Relieved by Tetrahydrocannabinol (Dronabinol). Journal of Pain and Symptom Management, 1997; 14(5):311-314.

Vergleich der Wirksamkeit von Dronabinol

Wirkstoff	Dosis	Verabr.	Anz. Pat.	Chemotherapie	Dosis	Verabr.	besser	gleich	schlechter	Literatur
Placebo	-	PO	22	NS	10 mg/m ² q 4h	PO	+			Salan SE et al, 1975
Placebo	-	PO	15	HD-MTX	10 mg/m ² q 3h	PO	+			Chang AE et al, 1979
Placebo	-	PO	116	5-FU	15 mg t.i.d.					
				+MeCCNU		PO	+			Frytak S et al, 1979
Placebo	-	PO	11	MOPP	10 mg/m ² q 4h	PO			+	Kluin-Neleman et al, 1979
Placebo	-	PO	55	div.	7 mg/m ² q 3h	PO	+			Orr LE et al, 1980
Placebo	-	PO	8	ADR + CPM	10 mg/m ² q 3h	PO		+		Chang AE et al, 1984
Thiethylperazine	7 mg/m ² q 4h	PO	35	div.	12 mg/m ² q 4h	PO			+	Colls BM et al, 1980
Prochlorperazine	5-10 mg q 4h	PO	14	div.	10 mg/m ² q 4h	PO	+			Ekert H et al, 1979
Prochlorperazine	10 mg t.i.d.	PO	116	5- FU + McCCNU	15 mg t.i.d.					Frytak S et al, 1979
Prochlorperazine	7 mg/m ² q 4h	PO	55	div.	7 mg/m ² q 4h	PO	+			Orr LE et al, 1980
Prochlorperazine	10 mg/m ² q 4h	PO	84	div.	10 mg/m ² q 4h	PO	+			Sallan SE et al, 1980
Prochlorperazine	10 mg q 4h	PO	36	div.	15 mg/m ² q 4h	PO	+			McCabe M et al, 1981
Prochlorperazine	10 mg q 4h	PO	214	div.	7,5 - 12,5 mg/m ² q 4h	PO		+		Ungerleider JT et al, 1982
Metoclopramide	5-10 mg q 8h	PO	33**	div.	10 mg/m ² q 4h	PO	+			Ekert H et al, 1979
Metoclopramide	5 mg/m ² pre-CT	IV	35	Various	12 mg/m ² q 4h	PO			+	Colls BM et al, 1980
Metoclopramide	2 mg/kg, - 1/2, 1 1/2, 1 1/2, 3 1/2, 5 1/2, 8 1/2h post-CT	IV	31	div.	10 mg/m ² q 3h	PO			+	Gralla RJ et al, 1981
Haloperidol	2 mg q 3-4h	PO	52	div.	10 mg q 3-4h	PO		+		Neidhart JA et al, 1981

Schlussfolgerung:

**Die Mehrheit der Studien zeigt, dass
Tetrahydrocannabinol effektiver ist als Placebo oder
Prochlorperazin.**

KACHEXIE - APPETITLOSIGKEIT

Diese Arbeit zeigte **widersprüchliche Resultate**.

Bei der Indikation Kachexie – Syndrom durch Karzinom verursacht zeigten Cannabisextrakt und Tetrahydrocannabinol keine bessere Wirkung als Placebo.

Tetrahydrocannabinol wurde in einer niedrigen Dosierung von 2,5 mg 2 x täglich verwendet.

Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. Live Sciences 1995; 56(23/24):2097-2102.

Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T. Comparison of orally administered Cannabis extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related Anorexia-Cachexia Syndrome: A multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial From the Cannabis-in-Cachexia-Study-Group. Journal of Clinical Oncology 2006;24(21):3394-3400

Cannabinoide – Kachexie und Appetitlosigkeit

Schlussfolgerung:

Neben einer Fülle von Einzelfallberichten ist der appetitstimulierende Effekt auch von Cannabis gut dokumentiert.

Patienten wurden behandelt mit Tetrahydrocannabinol 2,5 mg oral 3 x täglich über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Patienten wurden eingeschlossen mit Prostata-, Blasen-, Pankreas- und Lungenkarzinomen.

Schlussfolgerung:

Tetrahydrocannabinol ist ein effektiver Appetitstimulator für Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomerkrankungen und wird im niedrigen Dosisbereich gut toleriert.

Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A Phase II Study of Delta-9-Tetrahydrocannabinol for Appetite Stimulation in Cancer-Associated Anorexia. Journal of Palliative Care 1994;10(1):14-18

139 Patienten mit durch AIDS hervorgerufener Anorexie wurden mit 2,5 mg Dronabinol 2 x täglich oder mit Placebo behandelt. Die Patienten dokumentierten Appetit, den Gemütszustand, Übelkeit anhand einer 10-cm-Visuellen Analogskala an drei Tagen einer Woche.

Resultat:

Dronabinol zeigte hier eine deutliche Verbesserung des Appetits, des Gemütszustandes und eine deutliche Abnahme der Übelkeit. Die Nebenwirkungen waren meist leicht oder mittel (Euphorie, Müdigkeit, abnormes Denkmuster).

Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. Dronabinol as a Treatment for Anorexia Associated with Weight Loss in Patients with AIDS. Journal of Pain and Symptom Management 1995; 10(2):89-97.

Cannabinoide - Nebenwirkungen

- **Schwindel**
- **Benommenheit**
- **Panikattacken**
- **psychotische Symptome**
- **Tachycardie**
- **Orthostase**

Dronabinol - Anwendungsbeobachtung

➤ Indikation:

- Übelkeit
- therapierefraktäres Erbrechen
- Appetitlosigkeit

➤ Dosierung:

- Dronabinol Tropfen 2 x 2,5 mg morgens und abends
- wenn am 3. Behandlungstag keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik
Steigerung auf 2 x 5 mg
- wenn am 6. Behandlungstag noch immer keine ausreichende Verbesserung
Steigerung auf 2 x 10 mg

Dronabinol – Anwendungsbeobachtung Dokumentation Beurteilung anhand einer 5-stelligen Skala

➤ **Beurteilung der Übelkeit anhand einer Skala von 0 – 4**

- 0 = keine Übelkeit**
- 1 = leichte Übelkeit**
- 2 = mäßige Übelkeit**
- 3 = starke Übelkeit**
- 4 = unerträgliche Übelkeit**

➤ **Beurteilung des Erbrechens anhand einer Skala von 0 – 4**

- 0 = kein Erbrechen**
- 1 = leichtes Erbrechen**
- 2 = mäßiges Erbrechen**
- 3 = starkes Erbrechen**
- 4 = unerträgliches Erbrechen**

Dronabinol – Anwendungsbeobachtung Dokumentation Beurteilung anhand einer 5-stelligen Skala

➤ **Beurteilung der Appetitlosigkeit anhand einer Skala von 0 – 4**

0 = völlige Appetitlosigkeit

1 = kein Appetit

2 = wenig Appetit

3 = mäßiger Appetit

4 = Appetit

**Die Skalen für Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit müssen 3 x täglich beurteilt und werden.
(morgens – mittags – abends)**

**Es müssen auch Nebenwirkungen nach Schweregrad dokumentiert werden, wie z. B.
Somnolenz, Müdigkeit, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Ataxie
USW.**

Schweregrad:

1	= leicht
2	= mittel
3	= stark

Abbruchkriterien:

- wenn aufgrund von starken Nebenwirkungen, die nicht zu therapieren sind, wie z. B. Halluzinationen, bzw.
- wenn mit 20 mg Dronabinol kein Erfolg über 3-Tage angewendet zu erzielen ist.

Demographische Daten – Dronabinol - Anwendung

35 Patienten nahmen an der Studie teil, davon litten

**11 Patienten an einem N. Colon,
9 Patienten an einem N. Bronchi,
2 Patienten an einem N. Mammae,
3 Patienten an einem N. Corporis Uteri,
2 Patienten an einem N. Oropharynx,
8 Patienten an einem N. Pankreas.**

**14 Patienten männlich
21 Patienten weiblich**

**Durchschnittsalter: 70,3 Jahre
Durchschnittsgewicht: 61,0 KG**

Erbrechen

Verlauf	morgens	mittags	abends
Tag 1	21,4	23,1	11,9
Tag 2	7	7,4	19,5
Tag 3	8,6	8,7	6,5
Tag 4	13,8	4,3	7,4
Tag 5	10	4,3	8
Tag 6	7,4	4	4,5
Tag 7	8,3	6,3	0
Tag 8	5,3	0	7,1
Tag 9	12,5	10	23,1
Tag 10	5,6	0	0
Tag 11	0	0	0
Tag 12	0	9,1	18,2
ERGEBNIS	-100%	- 60%	

Übelkeit

Verlauf	morgens	mittags	abends
Tag 1	42,9	44	23,8
Tag 2	41,9	22,2	26,3
Tag 3	37,1	30,4	16,6
Tag 4	34,5	26,4	25,9
Tag 5	31	22,7	29,2
Tag 6	34,6	29,2	23,8
Tag 7	30,4	33,3	25
Tag 8	38,9	33,3	30,8
Tag 9	43,7	40	30,8
Tag 10	38,9	40	40
Tag 11	35,7	27,3	27,3
Tag 12	41,7	18,2	27,3
ERGEBNIS	- 3%	- 41,6%	

Appetitlosigkeit

Verlauf	morgens	mittags	abends
Tag 1	17,9	12	16,7
Tag 2	7	19,2	20,5
Tag 3	17,1	8,7	6,9
Tag 4	6,9	4,3	18,5
Tag 5	6,7	8,7	12
Tag 6	3,7	13	14,3
Tag 7	8,3	6,3	14,3
Tag 8	15,8	30	7,1
Tag 9	12,5	30	7,7
Tag 10	5,6	11,1	50
Tag 11	21,4	18,2	18,2
Tag 12	16,7	9,1	9,1
ERGEBNIS	- 7%	- 25%	- 45%

Schlussfolgerung

Zusammenfassend führt Dronabinol zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Cannabinoide sollen der Behandlung jener Patienten vorbehalten werden, die mit herkömmlichen Antiemetika nicht ausreichend behandelt werden können.

Therapie von Begleitsymptomen

Zusammenfassung

ausreichende Diagnostik

kausale Therapie anstreben

pathophysiologische Ursachen

berücksichtigen

Medikamente regelmäßig geben

"nie aufgeben"

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

**Bei Fragen zu dieser
Präsentation wenden Sie
sich bitte per e-mail an
tamara.kreuter@kabeg.at**