

Leserbrief

Brief: Cannabinoid-Arzneimittel und die Notwendigkeit wissenschaftlicher Methoden

Ethan B. Russo

GW Pharmaceuticals, Vashon, Washington, USA

Adresse des Autors: Ethan B. Russo, erusso@gwpharm.com

Damit Ärzte und medizinische Konsumenten ihnen umfassend vertrauen, müssen Cannabinoid-Arzneimittel standardisierte, wirksame und sichere Zubereitungen sein, wie in statistisch signifikanten, randomisierten klinischen Studien nachgewiesen, für Zulassungsbehörden in verschiedenen Ländern akzeptabel sein und sich an die moderne wissenschaftliche Methode halten.

Dr. Grinspoon hat dargelegt, dass sich ein dualer Status für Cannabinoid-Arzneimittel entwickelt (zugelassen gegen illegal) [1]. Die von der US-Behörde Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Medikamente und unverarbeitetes Pflanzenmaterial können jedoch nicht als gleichwertig angesehen werden, wenn es um ihren Stellenwert als moderne Arzneimittel geht. Natürlicher Cannabis, wie gegenwärtig für die Verwendung für Patienten erhältlich, ist hinsichtlich seiner Zusammensetzung ein sehr variables Produkt. Verfahren zur standardisierten Verschreibung pflanzlicher Präparate wurden in den USA entwickelt [2], um ein Konzept für die Regelung zur Zulassung von Phytopharmazeutika (pflanzliche Arzneimittel) zur Verfügung zu haben. Obwohl es keine nachgewiesene ursächliche Verbindung zwischen gerauchtem Cannabis und der Entwicklung von Lungenkrebs gibt [3], ist es unbestreitbar, dass gerauchter Cannabis Reizungen der Lunge, chronischen Husten und Zellveränderungen der Lunge verursacht [4] und Risiken für infektiöse Krankheiten wie die Übertragung von Meningokokken-Meningitis bergen kann [5]. Wegen dieser Fakten allein ist gerauchter Cannabis in den meisten Ländern für eine Freigabe als verschreibungspflichtiges Präparat ungeeignet. Bestehende Landesgesetze, die die medizinische Verwendung von Cannabis erlauben, verlangen trotzdem die Empfehlung und Beaufsichtigung durch einen Arzt; die meisten praktizierenden Ärzte würden es vorziehen, ein Arzneimittel zu verschreiben, das von der US-Behörde Food and Drug Administration (FDA) zugelassen ist.

Obwohl die Verdampfung von Cannabis unterhalb seiner Verbrennungstemperatur Atemwegsbeschwerden [6] und den Kohlenmonoxidgehalt im Blut verrin-

gerte [7], ist diese Methode nicht in der Lage, alle potenziellen krebserregenden polyaromatischen Kohlenwasserstoffe zu beseitigen [8] und bleibt für die THC-Zufuhr so unwirksam und unvorhersagbar wie das Rauchen [7, 9]. Die Aussage, dass gerauchter Cannabis „der Goldstandard“ sei, ist unbegründet, da ein bemerkenswerter Mangel an veröffentlichten Daten zu randomisierten klinischen Studien besteht [10, 11], die nur erste Schritte auf einem langen Weg zur Zulassung durch die FDA darstellen. Anekdotische Behauptungen über die Wirksamkeit von gerauchtem Cannabis bedeuten wenig für die Regulierungsbehörden [12]. Studien mit gerauchtem Cannabis, inhaliertem Cannabisdampf [7] oder reinem THC [13] zeigen steile pharmakokinetische THC-Kurven und belegen deutlich berauschende Wirkungen in therapeutischen Dosen. Ein Einnahmesystem, das Linderung ohne unerwünschte Nebenwirkungen verschafft, ist notwendig. Das Material muss auch frei sein von krankheitserregenden Mikroorganismen. Probleme beim Anbau in niederländischen und in kanadischen, von den Regierungen genehmigten Cannabisprogrammen haben die Behörden zur Gammabestrahlung der Präparate bewegt.

Ein Fortschritt ist wahrnehmbar bei der Entwicklung anderer verschreibungsfähiger Arzneimittel auf Basis von Cannabis. Umfangreiche klinische Studien wurden durchgeführt, insbesondere in Europa, wie auch bei der Forschung mit dem Cannabisextrakt Cannador® für die Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose (MS) [14] und anderer Störungen.

Das am weitesten fortgeschrittene Programm ist das von Sativex®, ein Spray, das über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, aus zwei vollwertigen standardisierten Cannabisextrakten Tetranabinex® (reich an Tetrahydrocannabinol, THC) und Nabidiolex® (reich an Cannabidiol, CBD) gewonnen wird [15] und 2,7 mg THC, 2,5 mg CBD und weitere Bestandteile in jedem Hub enthält. Die Extrakte stammen von vegetativ vermehrten Sorten, die auf organischen Substanzen unter kontrollierten klimatischen Bedingungen gemäß den Leitlinien für die gute landwirtschaftliche Praxis (Good Agricultural Practices) und der Richtlinie über die gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing

Practice) angebaut werden. Phytocannabinoide, Terpene und andere Bestandteile werden überwacht, um die Konsistenz des Präparats zu gewährleisten [16, 17]. In Kanada wurde Sativex im Juni 2005 zur Behandlung zentraler neuropathischer Schmerzen bei multipler Sklerose als verschreibungspflichtiges Medikament zugelassen. In Großbritannien und in der autonomen Region Katalonien (Spanien) ist es für einzelne Patienten erhältlich. Die FDA hat Sativex als Prüfpräparat zugelassen, um in den USA weitergehende klinische Studien bei Krebspatienten mit hartnäckigen Schmerzen durchzuführen.

Zahlreiche klinische Phase-II/III-Studien wurden bei zentralen und peripheren neuropathischen Schmerzen, Spastik und Harnwegbeschwerden bei MS, rheumatoider Arthritis und Krebschmerzen durchgeführt [18-26], mit deutlichem Nutzen bei hartnäckigen Beschwerden, die auf eine konventionelle Behandlung nicht ansprechen. Visuelle Analogskalen zur Berausung nach einer Anfangstitrierung der Dosis blieben auf einer 100-Punkte-Skala meist im einstelligen Bereich, was bewiesen hat, dass dieses Präparat keine psychoaktiven Veränderungen bewirken muss, um einen therapeutischen Nutzen zu erzielen. Die meisten Patienten möchten ein Arzneimittel, um ihre Beschwerden zu bekämpfen, und nicht um einen euphorischen Zustand oder irgendeine Veränderung ihres Bewusstseinszustandes oder ihrer Fähigkeiten zu erfahren.

Es wurden mit Sativex keine Dositoleranzen oder signifikante Entzugserscheinungen, selbst bei plötzlichem Absetzen, während der fünf Jahre dauernden Studien zur Sicherheitsprüfung, beobachtet [19].

Der Eintritt der therapeutischen Wirkungen von Sativex nach der Applikation über die Mundschleimhaut beträgt 15 - 40 Minuten [27] mit gleich bleibendem pharmakokinetischen Muster [28]. Dies ist viel schneller als das 1 - 2 Stunden-Intervall, das von THC in Sesamöl bekannt ist [29], und schnell genug, um eine Titrierung zur Linderung der Beschwerden ohne Verstärkung zu erlauben. In klinischen Studien haben die meisten Patienten innerhalb von 7 - 10 Tagen eine stabile wirksame und tolerierte Dosis von Sativex mittels Selbsttitrierung erreicht. In mehr als 2000 Patientenjahren klinischer Studien und langzeitüberwachter Studien (SAFEX) und während der zweijährigen Markterfahrung in Kanada ergaben sich keine Missbrauchsfälle oder ein Auftauchen des Produktes auf dem Schwarzmarkt.

Drei Studien haben unerwünschte Ereignisse bei Patienten untersucht, die gerauchten Cannabis in von der Regierung zugelassenen Programmen in Kanada [30] und in den Niederlanden [31, 32] angewendet haben. Ein Vergleich mit Sativex-SAFEX-Patienten bestätigt, dass unerwünschte Ereignisse mit gerauchtem Cannabis viel häufiger und stärker ausfallen [12], insbesondere im Hinblick auf kognitive Funktionen und Aufmerksamkeit. Husten und Lungenbeschwerden wurden mit Sativex dagegen nicht berichtet.

Sativex hat bewiesen, dass es sich vom bloßen THC unterscheidet, dank seiner einzigartigen Zusammensetzung und Anwendung. CBD wirkt besonders als Schmerzmittel und als entzündungshemmendes Antioxidans [33-35], aber es mildert auch Intoxikation, Herzjagen und andere, durch THC verursachte Wirkungen [15, 36]. CBD verschafft günstige immunmodulatorische Wirkungen bei Autoimmunstörungen (rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmkrankheiten), durch die Hemmung von Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha [37] und der Adenosin-Aufnahme über den A2A Rezeptor [38]. Die nordamerikanischen und die meisten europäischen Drogenzüchtungen beinhalten jedoch praktisch kein CBD [39-41].

Marinol erwies sich als nützliches Schmerzmittel bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen bei MS [42]. Ähnliche Vorteile wurden bei Sativex festgestellt [25], allerdings mit geringeren unerwünschten Nebenwirkungen, obwohl die Gesamtdosis an THC in der Sativex-Gruppe zweieinhalb Mal höher war, und zeigt, dass CBD einen Beitrag zur Verbesserung des therapeutischen Index von THC leistet [12].

In einer randomisierten klinischen Studie bei hartnäckigen Krebschmerzen wies Sativex eine statistisch signifikante schmerzlindernde Wirksamkeit auf, während Tetranabinex (ohne CBD) diese Wirksamkeit nicht zeigte [26]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, in diesem herausfordernden klinischen Kontext ein möglichst wirksames Präparat zu entwickeln.

Schließlich stellt sich die Frage: Werden die Patienten aufhören, Cannabis zu rauchen, wenn es die Alternative eines ärztlichen Rezeptes gibt? Ja, offensichtlich. Etwa 50 % der Patienten in klinischen Studien mit Sativex konsumierten Cannabis aus therapeutischen Gründen oder in ihrer Freizeit. Etwa 70 % der Patienten erlebten einen ausreichenden Nutzen durch Sativex, um sich die Fortführung der Behandlung in SAFEX-Studien zu wünschen [12]. Bisher wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Cannabis-erfahrenen und den Cannabis-unerfahrenen Sativex-Patienten ersichtlich.

Diese Befunde unterstützen die Machbarkeit, ein Arzneimittel auf Cannabisbasis zu entwickeln, das Regulierungsnormen ohne Ausnahmen einhält. Die Vorteile einer solchen Vorgehensweise sind zahlreich und umfassen die notwendige Sicherheit, Qualitätskontrollen und die Befreiung von der Abhängigkeit vom Schwarzmarkt.

Weltweit suchen Patienten nach einer Linderung ihrer Beschwerden durch ein zugelassenes Arzneimittel, das ihre Ärzte verschreiben können, und bei dem sie darauf vertrauen können, dass es standardisiert, sicher, wirksam und von den Behörden und anderen Kostenträgern erstattet wird. Daher wird es eine klare Trennung geben zwischen Kranken und denjenigen, die den Kick suchen. Sativex ist der neue Goldstandard für Cannabinoid-Arzneimittel, und mit seiner Existenz ist eine Lösung für das Problem von Cannabisrezepten zur Hand.

Hinweis

Der Autor ist medizinischer Berater von GW Pharmaceuticals.

Literaturliste

1. Grinspoon L. On the future of cannabis as medicine. *Cannabinoids*. 2007 (in press).
2. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Botanical drug products. In: Services UDoHaH, editor: US Government; 2004. p. 48.
3. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 ;15(10):1829-34.
4. Tashkin DP. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005;63(2):93-100.
5. Zanicco V. Meningococcal cases linked by sharing joints. [cited 2005 April 8]; Available from: http://www.vch.ca/news/docs/2005_04_07_mening_joints.pdf
6. Earleywine M, Smucker Barnwell S. Decreased respiratory symptoms in cannabis users who vaporize. *Harm Reduct J*. 2007;4(1):11.
7. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 (in press).
8. Gieringer D, St. Laurent J, Goodrich S. Cannabis vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds. *J Cannabis Ther*. 2004;4(1):7-27.
9. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L, van Gerven J, Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci*. 2006;95(6):1308-17.
10. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, Benowitz NL, Bredt BM, Kosel B, Aberg JA, Deeks SG, Mitchell TF, Mulligan K, Bacchetti P, McCune JM, Schambelan M. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:258-66.
11. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515-21.
12. Russo EB. The solution to the medicinal cannabis problem. In: Schatman ME, editor. *Ethical issues in chronic pain management*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis 2006. p. 165-94.
13. Miller J, Meuwisen I, ZumBrunnen T, de Vries M. A Phase I evaluation of pulmonary dronabinol administered via a pressurized metered dose inhaler in healthy volunteers. *American Academy of Neurology*; 2005; Miami Beach, FL; 2005.
14. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-26.
15. Russo EB, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234-46.
16. Potter D. Growth and morphology of medicinal cannabis. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press 2004. p. 17-54.
17. de Meijer E. The breeding of cannabis cultivars for pharmaceutical end uses. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press 2004. p. 55-70.
18. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10(4):434-41.
19. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson PJ. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:639-45.
20. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003;17:18-26.
21. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmonds S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 "N of 1" studies. *Anaesthesia*. 2004;59:440-52.
22. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;112(3):299-306.
23. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10:425-33.
24. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain

- caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):50-2.
25. Rog DJ, Nurmiko T, Friede T, Young C. Randomized controlled trial of cannabis based medicine in central neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812-9.
 26. Johnson JR, Potts R. Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: a randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy, safety and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with cancer-related pain. *British Pain Society*; 2005 March 8-11; Edinburgh, Scotland; 2005.
 27. Robson P, Guy GW. Clinical studies of cannabis-based medicine. In: Guy GW, Whittle BA, Robson P, editors. *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press 2004. p. 229-70.
 28. Guy GW, Flint ME. A single centre, placebo-controlled, four period, crossover, tolerability study assessing pharmacokinetic effects, pharmacokinetic characteristics and cognitive profiles of a single dose of three formulations of cannabis based medicine extracts (CBMEs)(GWPD9901), plus a two period tolerability study comparing pharmacodynamic effects and pharmacokinetic characteristics of a single dose of a cannabis based medicine extract given via two administration routes (GWPD9901 EXT). *J Cannabis Ther*. 2003;3(3):35-77.
 29. Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. Abuse potential of dronabinol (Marinol). *J Psychoactive Drugs*. 1998;30(2):187-96.
 30. Lynch ME, Young J. Report on a case series of patients using medicinal marijuana for management of chronic pain under the Canadian Medical Marijuana Access Regulations. *Symposium on the Cannabinoids*; 2005; Clearwater, FL: International Cannabinoid Research Society; 2005. p. 42.
 31. Janse AFC, Breckveldt-Postma NS, Erkens JA, Herings RMC. *Medicinal gebruik van cannabis*.: PHARMO Instituut [Institute for Drug Outcomes Research]; 2004 April 2004.
 32. Gorter RW, Butorac M, Cobian EP, van der Sluis W. Medical use of cannabis in the Netherlands. *Neurology*. 2005;64(5):917-9.
 33. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther*. 2001;1(3-4):103-32.
 34. Pertwee RG. Cannabidiol as a potential medicine. In: Mechoulam R, editor. *Cannabinoids as therapeutics*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag 2005. p. 47-65.
 35. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8268-73.
 36. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(3):305-13.
 37. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreanos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(17):9561-6.
 38. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(20):7895-900.
 39. ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Ararat R, Yi B, Banahan BF, 3rd. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci*. 2000;45(1):24-30.
 40. Mehmedic Z, Martin J, Foster S, ElSohly MA. Delta-9-THC and other cannabinoids content of confiscated marijuana: potency trends, 1993-2003. *International Association of Cannabis as Medicine*; 2005 September 9-10; Leiden, Netherlands: International Association of Cannabis as Medicine; 2005.
 41. King LA, Carpentier C, Griffiths P. Cannabis potency in Europe. *Addiction*. 2005;100(7):884-6.
 42. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253.