DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 17; Ausgabe 03 / 2024

Über Nutzen und Schaden von Cannabis-Produkten [CME]

Zusammenfassung

Ein großes aktuelles „Umbrella-Review“ fasst die gegenwärtige Evidenz zusammen hinsichtlich therapeutischem Nutzen und (Behandlungs-)Risiken von Cannabis-Produkten. Es gibt demnach eindeutige Beweise für einen therapeutischen Nutzen in der Tumor- und Schmerztherapie, bei chronisch entzündlichen Darm- und einigen neurologischen Erkrankungen (Multiple Sklerose, Epilepsie).

Der regelmäßige Gebrauch von Cannabis und medizinischem Cannabis erhöht jedoch auch das Risiko für psychische Erkrankungen und beeinträchtigt die Vigilanz, das Sehvermögen sowie wichtige kognitive Funktionen. Bei einem regelmäßigen Gebrauch als Rauschmittel können sich die Leistungen in der Schule und am Arbeitsplatz verschlechtern, und auch die Unfallgefahr im Straßenverkehr steigt. Bei Schwangeren erhöht sich das Risiko für eine Frühgeburt und für Entwicklungsverzögerungen des Kindes, und bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen verfünffacht sich das Risiko für Psychosen. Nach der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz sollte Cannabis daher nicht im Jugend- und frühen Erwachsenenalter, bei Menschen, die zu psychischen Störungen neigen, in der Schwangerschaft und im Straßenverkehr verwendet werden.

Das nun in Deutschland geplante Cannabis-Gesetz wirkt realitätsfremd, kaum zu kontrollieren und wird von uns nicht nur in Anbetracht der nachgewiesenen Gesundheitsrisiken von Cannabis-Produkten als fahrlässig bewertet.

Im deutschen Bundestag wurde am 23.2.2024 das „Gesetz zum kontrollierten Umgang mit Cannabis“ (CanG) auf den Weg gebracht [1]. Es muss nun noch im Bundesrat beschlossen und vom Bundespräsidenten unterzeichnet werden. Mit diesem Gesetz soll Erwachsenen künftig der Besitz von bis zu 50 g Cannabis (Trockengewicht von Blüten, blütennahen Blättern oder sonstigem Pflanzenmaterial) für den Eigenkonsum im privaten Raum erlaubt werden. Erlaubt werden auch der private Eigenanbau von bis zu 3 Cannabispflanzen und der gemeinschaftliche, nichtgewerbliche Eigenanbau durch sog. „Anbauvereinigungen“. Auch soll der öffentliche Konsum legal werden, unterliegt jedoch Regeln wie: kein Konsum in Fußgängerzonen zwischen 7 und 20 Uhr oder in Sichtweite von Schulen, Kinder- und Jugendeinrichtungen. Der Handel mit Cannabis bleibt verboten, und für medizinisches Cannabis besteht weiter eine Verschreibungspflicht.

Mit diesem Gesetz soll nach der Vorstellung der Bundesregierung ein „verantwortungsvoller Umgang mit Cannabis erleichtert werden“ und der wachsende illegale Markt für Cannabis eingedämmt

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

werden. Das Gesetz soll auch durch weniger Strafverfahren wegen cannabisbezogener Delikte die Justiz entlasten. Geplant sind auch zum Schutz der Jugend und Stärkung der Prävention eine Aufklärungskampagne über die Wirkungen und Risiken von Cannabis und eine Evaluierung der Maßnahmen hinsichtlich ihrer gesellschaftlichen Auswirkungen nach 4 Jahren.

Die psychosomatischen Auswirkungen von Cannabiskonsum liegen klar auf der Hand. Im August 2023 wurde im British Medical Journal ein sog. „Umbrella Review" zu Nutzen und den Risiken verschiedener Cannabis-Produkte publiziert [2]. Anlässlich der geplanten bedingten Legalisierung von Cannabis möchten wir die Ergebnisse hier kurz zusammenfassen. Die 32 Autoren kommen aus 4 Kontinenten und aus den Bereichen Psychiatrie, Psychologie, Neurowissenschaften und Epidemiologie. Ein „Umbrella Review" ist eine Übersicht über systematische Übersichten (SR = Systematic Review) oder Meta-Analysen und zählt zur höchsten Stufe der Evidenz in der Medizin. Die Arbeit erfolgte eigeninitiativ und wurde nicht extern finanziert.

Cannabinoide: Unter den mehr als 100 in der Hanfpflanze enthaltenen (Phyto-) Cannabinoiden sind für den Gebrauch als Rausch- und Heilmittel das Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) von Interesse und für weitere therapeutische Anwendungen auch die nur leicht psychoaktiven Stoffe Cannabinol (CBN) und Cannabidiol (CBD). Der Markt mit den legal und illegal angebotenen Cannabis-Produkten ist unübersichtlich. Grundsätzlich kann unterschieden werden:

1. THC-haltiges Cannabis als Rausch- und/oder Suchtmittel; meist verkauft in Form von getrockneten Blüten und Blättern der weiblichen Hanfpflanze (Marihuana) oder ihrem Harz (Haschisch);
2. Pharmazeutisch hergestellte Pflanzenextrakte mit einer definierten Zusammensetzung (Phyto-Cannabinoide), wie z.B. Nabiximol (CBD+THC);
3. Synthetische Cannabinoide wie z.B. Dronabinol (Δ9-trans-THC) oder Nabilon;
4. Verschiedene Cannabidiol-Produkte mit sehr geringem THC-Gehalt, die nicht als Arzneimittel, sondern als „Lebensmittel" mit unterschiedlichen „health claims" verkauft werden (vgl. [3]).

In der Medizin werden Cannabis und auf Cannabis basierende Medikamente (CBM) derzeit u.a. eingesetzt bei chronischen Schmerzen, durch Chemotherapie induziertem Erbrechen und Nausea, Spastizität bei Multipler Sklerose (MS) und Paraplegie, Appetitverlust sowie Gewichtsabnahme bei kachektischen AIDS- und Tumorpatienten (vgl. [4]). Wir haben in den vergangenen Jahren mehrfach über diese Indikationen berichtet mit dem Fazit, dass es für den Nutzen bei den meisten Anwendungsgebieten nur wenig Evidenz gibt und dass Cannabis und CBM wegen ihrer Nebenwirkungen meist keine Mittel der ersten Wahl sind (vgl. [5]).

Umbrella-Review [2]: In vier wissenschaftlichen Datenbanken wurde nach SR und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien (RCT) oder Beobachtungsstudien bis Februar 2022 gesucht. Von Interesse waren Untersuchungen zu aktuellem oder vormaligem Konsum von Cannabis oder Cannabinoiden von gesunden Erwachsenen oder Jugendlichen, Schwangeren, Autofahrern sowie bei eindeutig definierten medizinischen Anwendungen. Die ko-primären Endpunkte waren die Effektivität hinsichtlich der jeweiligen Zielsymptomatik (z.B. Anfallshäufigkeit bei Epilepsie, Schmerzintensität, Spastik, Krankheitsaktivität usw.) und die Verträglichkeit bzw. Therapiesicherheit in den RCT.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Sekundäre Endpunkte waren die Behandlungsergebnisse und die unerwünschten Effekte in den Beobachtungsstudien, sowohl bei einer medizinischen Anwendung als auch bei Verwendung als Rauschmittel in der allgemeinen Bevölkerung.

Die SR wurde jeweils mit dem AMSTAR 2-Instrument bewertet (**A** **M**ea**S**urement **T**ool to **A**ssess Systematic **R**eviews; [6]). Nur SR mit hoher oder moderater Qualität wurden für Berechnungen zu den primären Endpunkten verwendet. Für die Abschätzung der Effektgrößen erfolgte jeweils eine Neuberechnung der Angaben aus den SR nach einheitlichen statistischen Kriterien. Die Effekte werden als äquivalente Odds Ratio (eOR) angegeben. Die Sicherheit der gefundenen Evidenz wird nach den GRADE bewertet (**G**rading of **R**ecommendations, **A**ssessment, **D**evelopment and **E** valuations; [7]) in: hoch, moderat, gering oder sehr gering.

Von 700 SR, die nach Lesen der Abstracts geeignet schienen, wurden 599 ausgeschlossen, z.B. weil sie keine Meta-Analyse enthielten (n = 504), mehrfach publiziert waren (n = 38), oder weil zu der Fragestellung eine größere Meta-Analyse vorlag (n = 21). Von den verbliebenen 101 SR, schlossen 51 nur RCT ein und 50 nur Beobachtungsstudien.

Medizinischer Nutzen: Für die Analyse der koprimären Endpunkte wurden nur die Daten aus SR von RCT mit hoher oder moderater Qualität verwendet (n = 27). Die Ergebnisse sind in Tab. 1 wiedergegeben. Demnach wirken Cannabis und CBM schmerzlindernd bei chronischen Schmerzzuständen, verstärken aber zugleich den Negativstress. Bei MS und Paraplegie verbessern CBM Spastizität und Schmerzen, führen aber vermehrt zu Nebenwirkungen, wie Schwindel, Somnolenz, trockenem Mund und Übelkeit. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verbessern CBM die Lebensqualität und bei Tumorpatienten die Schmerzkontrolle und die Schlafqualität; Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen nehmen jedoch zu. Bei Epilepsie verringert CBD die Anfallshäufigkeit um ca. 50%, und die Lebensqualität der Betroffenen steigt. Dafür treten vermehrt behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf, wie Appetitlosigkeit, Somnolenz, Diarrhö oder erhöhte Temperaturen. Keinen nachweisbaren Nutzen haben Cannabis und CBM bei Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Suchterkrankungen.

Schaden: Für die Analyse der sekundären Endpunkte wurden 50 SR von Beobachtungsstudien verwendet. Diese waren hinsichtlich der eingeschlossenen Studien, der Patientenzahl sowie der statistischen Methoden sehr heterogen. Nur 13 SR wurden nach AMSTAR 2 als qualitativ hochwertig eingeschätzt.

Insgesamt wurden 251 Endpunkte untersucht. Am häufigsten handelte es sich dabei um neuropsychologische Testergebnisse (n = 81), Messergebnisse von Hirnfunktionen und -volumina (n = 38) und psychiatrische „Assessments“ (n = 19). Erwähnenswert sind auch noch Messungen in der Schwangerschaft und Assoziationen mit Unfällen im Straßenverkehr (n = 7), Psychosen (n = 9) und Suiziden (n = 6).

Die Ergebnisse der SR wurden nach GRADE in 4 Evidenzgrade (Class of Evidence = CE) eingeteilt (I = hoch; II = überzeugend; III = hinweisend; IV = schwach und V = keine). Dies erfolgte primär nur anhand von SR mit > 1.000 Fällen. In einer Sensitivitätsanalyse wurden dann auf dieses „n > 1.000

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Kriterium“ verzichtet. Bei 109 der untersuchten Endpunkte (51%) fanden sich positive Assoziationen (CE: I-IV), davon aber nur 3 mit einer hohen (I) bzw. überzeugenden (II) Evidenz.

Demnach erhöht der Konsum von Marihuana bei Schwangeren das Risiko für ein geringes Geburtsgewicht (eOR: 1,61) und eine geringe Körpergröße der geborenen Kinder (eOR: 1,43; CE jeweils I). Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass der Konsum von Marihuana Frühgeburten begünstigt (eOR: 1,32) und zu vermehrten Aufnahmen der Neugeborenen auf Intensivstationen führt (eOR: 1,41). Cannabis als Rauschmittel erhöht in der Allgemeinbevölkerung das Risiko für Psychosen (eOR: 1,71; CE II). Starker Cannabiskonsum erhöht das Risiko für Suizid (eOR: 3,20) und psychotische Symptome (eOR: 2,18; jeweils CE III).

Weitere positive Assoziationen (CE I-III) fanden sich in der Sensitivitätsanalyse ohne das > 1.000 Fälle-Kriterium für Konsum von Cannabis und das Auftreten von Manien (eOR: 3,00), physische Gewalt beim „Dating“ (eOR: 1,45) und Depressionen (eOR: 1,21). Regelmäßiger Cannabiskonsum geht in der Bildgebung vermehrt mit Schrumpfungen des Orbitofrontal-Kortex einher (eOR: 1,72) und in den neuropsychologischen Tests mit Beeinträchtigungen beim visuellen Gedächtnis (eOR: 3,76), der Merkfähigkeit für Aufgaben, die in der Zukunft auszuführen sind (eOR: 3,43), dem verbalen Lernen (eOR: 2,03) und Verständnis (eOR: 1,69) sowie Störungen verschiedener Gedächtnisfunktionen. Im Straßenverkehr erhöht Cannabis die Gefahr für kritische Ereignisse und Unfälle mit PKW (eOR: 1,91). Auch erhöht regelmäßiger Cannabiskonsum das Risiko für Hodenkrebs (eOR: 2,82). Bei Patienten mit psychotischen Vorerkrankungen vermindert Cannabiskonsum die Medikamentenadhärenz (eOR: 5,78) und erhöht das Risiko für einen Krankheitsrückfall (eOR: 1,88).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Konsum von Cannabisprodukten bedeutsame negative Auswirkungen haben kann und bezeichnen Initiativen, die den Cannabiskonsum kommerzialisieren und auch für Jugendliche legalisieren wollen, als „extrem“, „ideologisch“ und wissenschaftlich nicht zu begründen.

Neben einigen methodischen Punkten nennen sie als wichtige Einschränkung ihrer Analysen Unklarheiten über die Qualität der in den Studien verwendeten Cannabis-Produkte. Meist wird der THC-Gehalt nicht angegeben bzw. nicht kontrolliert. Da in den neueren Züchtungen des indischen Hanfs deutlich mehr THC enthalten ist, könnten die beschriebenen schädlichen Effekte in den eingeschlossenen Studien zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Risiken führen.

Diskussion: Der Konsum von Cannabisprodukten als Rauschmittel hat bedeutsame negative gesundheitliche Auswirkungen. Dazu zählen das Auftreten von Psychosen und Manien sowie Suizidalität. Darüber hinaus beeinträchtigt Cannabis die Vigilanz und das Sehvermögen sowie wichtige kognitive Funktionen. Dies führt zu schlechteren Leistungen in der Schule und am Arbeitsplatz und erhöht die Unfallgefahr im Straßenverkehr. Eine besondere Gefährdung besteht für heranwachsende Menschen, weil sich Gehirn und soziale Funktionen noch entwickeln. Da sich die Altersspitze des Cannabiskonsums mit dem Erstmanifestationsalter psychiatrischer Erkrankungen (10-24 Jahre) überlappt, sind besonders bei jungen Menschen sehr negative Interaktionen zu erwarten.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die von den Proponenten der Freigabe vorgebrachten Argumente, dass das verkaufte Cannabis in seiner Qualität (THC-Gehalt) besser kontrollierbar sei oder dass die gesundheitlichen Schäden durch das legale Rauschmittel Alkohol wesentlich größer sind, rechtfertigen vor dem Hintergrund der geschilderten Risiken nicht die Legalisierung einer weiteren Droge.

Die in Deutschland geplante Freigabe von Cannabis mit alltagsfernen und kaum kontrollierbaren Beschränkungen ist medizinisch nicht begründbar und dürfte in erster Linie zu einer zusätzlichen Ausweitung des Cannabiskonsums führen, auch bei Jugendlichen (Bagatellisierung). Dies ist auch nach unserer Einschätzung fahrlässig und zudem auch mit unabsehbaren Konsequenzen für die Judikative, Exekutive und den Straßenverkehr verbunden.

Bei einer Verordnung von medizinischem Cannabis muss ebenfalls das damit verbundene Behandlungsrisiko beachtet und therapeutische Alternativen mit besserem Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigt werden. Cannabis als Heilmittel sollte künftig auch vermehrt in RCT gegen alternative Therapieverfahren getestet werden, wie z.B. gegen Botulinumtoxin bei durch Multiple Sklerose bedingter Spastik.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Effekte von Cannabis-Produkten in verschiedenen Indikationen. Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (nach 2)

Erkrankung und untersuchter Endpunkt	Cannabis-Produkt	eOR (95% CI)	Bewertung (Sicherheit der Aussage nach GRADE)
Chronische Schmerzen			
psychischer Stress	„Cannabis Based Medicines“	1,76 (1,03-3,05)	schädlich (moderat)
30% Schmerzreduktion	„Cannabis Based Medicines“	0,59 (0,37-0,93)	hilfreich (hoch)
Reduktion Schmerz-Score	„Cannabis Based Medicines“	0,73 (0,60-0,90)	hilfreich (moderat)
weniger Schmerzen	inhaliertes Cannabis	0,32 (0,19-0,52)	hilfreich (moderat)
Multiple Sklerose			
Schwindel	Cannabinoide	3,45 (2,72-4,37)	schädlich (moderat)
Somnolenz	Cannabinoide	2,90 (1,98-4,23)	schädlich (moderat)
trockener Mund	Cannabinoide	2,82 (2,06-3,85)	schädlich (moderat)
Übelkeit	Cannabinoide	2,24 (1,61-3,12)	schädlich (moderat)
Schmerzreduktion	„Cannabis Based Medicines“	0,71 (0,53-0,94)	hilfreich (moderat)
Spastizität (subjektiv)	„Cannabis Based Medicines“	0,63 (0,51-0,80)	hilfreich (moderat)
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen			
Lebensqualität	Cannabinoide	0,34 (0,22-0,53)	hilfreich (hoch)
Krebs/Krebsbehandlung			
Erbrechen	„Cannabis Based Medicines“	1,50 (0,99-2,27)	schädlich (moderat)
Übelkeit	„Cannabis Based Medicines“	1,43 (1,03-1,96)	schädlich (moderat)
Obstipation	„Cannabis Based Medicines“	0,85 (0,54-1,35)	hilfreich (moderat)
Opiatgebrauch (Durchbruchschmerz)	„Cannabis Based Medicines“	0,82 (0,64-1,05)	hilfreich (moderat)
Schmerzintensität	„Cannabis Based Medicines“	0,81 (0,61-1,06)	hilfreich (moderat)
Epilepsie, alle Formen			
Diarrhö	Cannabidiol	2,25 (1,13-3,81)	schädlich (hoch)
Appetitlosigkeit	Cannabidiol	3,69 (2,02-6,72)	schädlich (moderat)
Somnolenz	Cannabidiol	2,75 (1,69-4,48)	schädlich (moderat)
schwerwiegende Nebenwirkungen	Cannabidiol	2,61 (1,52-4,47)	schädlich (moderat)
alle Nebenwirkungen	Cannabidiol	1,24 (1,13-1,36)	schädlich (moderat)
Fieber	Cannabidiol	1,11 (0,69-1,78)	schädlich (moderat)
mind. 50% weniger Krampfanfälle	Cannabidiol	0,57 (0,42-0,78)	hilfreich (moderat)
Lebensqualität	Cannabidiol	0,58 (0,44-0,75)	hilfreich (moderat)
CGI	Cannabidiol	0,64 (0,52-0,77)	hilfreich (moderat)
Behandlungsresistente Epilepsie			
Reduktion Krampfanfälle	Cannabidiol	0,33 (0,23-0,45)	hilfreich (moderat)
Lennox-Gastaut-Syndrom			
50% weniger Krampfanfälle	Cannabidiol	0,58 (0,44-0,75)	hilfreich (moderat)
Dravet-Syndrom			
50% weniger Krampfanfälle	Cannabidiol	0,53 (0,39-0,72)	hilfreich (moderat)
CGI	Cannabidiol	0,66 (0,53-0,83)	hilfreich (moderat)

eOR = äquivalente Odds Ratio (s. Text); CI = Konfidenzintervall; CGI = Clinical Global Impression Scale (ein Maß für die Schwere der Symptome und die Wirksamkeit von Behandlungen bei Patienten mit psychischen Störungen); GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (6)

Literatur

1. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/cannabisgesetz.html (Link zur Quelle)
2. Solmi, M., et al.: BMJ 2023, 382, e072348. (Link zur Quelle)
3. AMB 2020, 54, 92DB01. (Link zur Quelle)
4. AMB 2022, 56, 79. (Link zur Quelle)
5. AMB 2015, 49, 41. (Link zur Quelle)
6. Shea, B.J., et al.: BMJ 2017, 358, j4008. (Link zur Quelle)
7. https://www.cochrane.de/ressourcen/grade (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.