

# Opioidsubstitutionsbehandlung und Cannabiskonsum

## Opioid maintenance treatment and Cannabis use

### Autoren

Udo Schneider<sup>1</sup>, Ingo Schäfer<sup>2</sup>, Thomas Hillemacher<sup>3</sup>, Konrad F. Cimander<sup>4</sup>, Dirk Wedekind<sup>5</sup>, Steffen Weirich<sup>6</sup>, Ursula Havemann-Reinecke<sup>5</sup>

### Institute

- 1 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ruhr-Uni Bochum, Campus OWL
- 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Norddeutscher Suchtforschungsverbund
- 3 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg, Norddeutscher Suchtforschungsverbund
- 4 Kompetenzzentrum für Suchtmedizin und Infektiologie, Hannover, Norddeutscher Suchtforschungsverbund
- 5 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Göttingen, Norddeutscher Suchtforschungsverbund
- 6 Universitätsklinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter, Rostock, Norddeutscher Suchtforschungsverbund

### Schlüsselwörter

Opioidsubstitutionsbehandlung, Cannabiskonsum, unerwünschte Wirkungen

### Key words

Opioid maintenance program, side effects, cannabis use

eingereicht 01.10.2018

akzeptiert 02.05.2019

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0918-5961>

Fortschr Neurol Psychiatr

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0720-4299

### Korrespondenzadresse

Prof. Udo Schneider

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ruhr-Uni Bochum, Norddeutscher Suchtforschungsverbund

Virchowstr.65

32312 Lübbecke

Tel.: 0574135474001

Fax: 05741352731

E-Mail: [Hans.Schneider@rub.de](mailto:Hans.Schneider@rub.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel der Studie** Mehr als 30 % der Patienten in Opioidsubstitutionsbehandlung konsumieren zusätzlich Cannabis. In dem Artikel werden die Auswirkungen des Konsums von Cannabis im Rahmen einer Opioidsubstitutionsbehandlung dargestellt.

**Methodik** Narrative Literaturrecherche (Medline, PubMed)

**Ergebnisse** Der Konsum von Cannabis im Rahmen einer Opioidsubstitutionsbehandlung kann negative Folgen nach sich ziehen.

**Schlussfolgerung** Der Konsum von Cannabis im Rahmen einer Substitutionsbehandlung sollte mit dem Patienten erörtert werden. Cannabiskonsum stellt grundsätzlich keinen Grund für den Abbruch einer Substitutionsbehandlung dar.

### ABSTRACT

**Objectives** More than 30% of patients participating in an opioid maintenance program consume cannabis. This article describes the effects of additional cannabis use during an opioid maintenance treatment program.

**Methods** Narrative literature research using online publication databases (MedLine, PubMed)

**Results** The additional use of cannabis during an opioid maintenance treatment program may have negative side effects.

**Conclusion** Cannabis use should be discussed with the patient. It is in principle not a reason for discontinuing an opioid maintenance treatment program.

## Einleitung

Schätzungen zufolge gibt es in Deutschland etwa 150.000 Opiatabhängige [1]. Bei 90 % von ihnen war bzw. ist Heroin das

hauptsächlich konsumierte Opiat. Rund die Hälfte aller Opiatabhängigen in Deutschland befinden sich in einer Substitutionstherapie (Stand 2015), in deren Rahmen sie Opioide wie Methadon,

Buprenorphin, Morphin retard oder – in ausgewählten Fällen – auch Diamorphin erhalten [2].

Die Substitutionstherapie ist in Deutschland somit die am häufigsten praktizierte Behandlungsform der chronischen Opiatabhängigkeit. Sie ist für viele Patienten eine Möglichkeit, die Anbindung an das Suchthilfesystem zu finden und aus dem verhängnisvollen Kreislauf der Sucht auszusteigen. Die rechtliche Grundlage für die Durchführung der Substitutionsbehandlung ist in der BtMVV geregelt [3]. Die Bundesärztekammer (BÄK) legt gemäß § 5 Absatz 12 Satz 1 der BtMVV in einer Richtlinie den allgemeinen Stand der Erkenntnisse für die Durchführung der Substitution fest [4]. Die Substitutionsbehandlung dient gemäß der Richtlinie der BÄK den folgenden Zielen:

Sicherstellung des Überlebens, Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Unterstützung der Behandlung somatischer und psychischer Begleiterkrankungen, Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden, Abstinenz bzw. der Reduktion des Konsums unerlaubt erworbener oder erlangter Opioide, Reduktion des Gebrauchs weiterer Suchtmittel, Verringerung der durch die Opioidabhängigkeit bedingten Risiken während der Schwangerschaft sowie während oder nach der Geburt, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Reduktion der Straffälligkeit und Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und am Arbeitsleben [4].

Nach den Richtlinien der BÄK muss ein substitutionsgefährdender Beigebruch weiterer psychotroper Substanzen bei Einleitung der Substitution berücksichtigt und je nach Ausmaß behandelt werden. Bei komorbiden substanzbezogenen Störungen darf die Substitution keine Erhöhung der Gefährdung darstellen. Eine Substitutionsbehandlung sollte nur dann vorzeitig beendet werden, wenn sich schwerwiegende Kontraindikationen ergeben bzw. wenn sie mit einem fortgesetzt schwerwiegenden Konsum psychotroper Substanzen einhergeht [4].

Der komorbide Substanzgebrauch weiterer psychotroper Substanzen, wie Benzodiazepine, andere Opioide, Alkohol, Psychostimulanzien sowie Cannabis, stellt insbesondere ein Problem für Patienten dar, die aus der „Szene“ kommen. In einer Studie von Soyka et al. [5] wurde darauf hingewiesen, dass der komorbide Substanzgebrauch von Cannabis und Kokain im Rahmen der Substitutionsbehandlung über die Zeit sogar ansteige.

## Methoden

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, Ergebnisse einer narrativen Literaturrecherche zu den Auswirkungen von Cannabiskonsum auf Patienten in einem Opioidsubstitutionsprogramm darzustellen. Zur Erfassung relevanter Studien wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed (01.01.1990 bis 31.12.2018) und in MEDLINE (01.01.1990 bis 31.12.2018) durchgeführt, und zwar mit den Suchwörtern: cannabis, cannabinoids, cannabidiol, marijuana, opioid dependence, maintenance, methadone, buprenorphine, positive and negative effects, psychosis, schizophrenia, treatment, drug dependence, illicit drug oder deren Kombination.

## Ergebnisse

Im Rahmen der Substitutionsbehandlung kommt es bei mehr als 30 % der Patienten zu einem Gebrauch von Cannabis [6]. Cannabis

wird in der Regel inhalativ (z. B. Zigarette, sog. „Joint“, oder seltener oral, z. B. als Keks oder im Tee gelöst) konsumiert. Die Bioverfügbarkeit ist je nach Aufnahmemodus extrem variabel und liegt zwischen 10 und 60 %. In der Leber entstehen mehr als 20 Metabolite. Der Hauptmetabolit des psychoaktiven Delta-9-THC ist 11-OH-THC. Dieser Metabolit ist auch psychotrop wirksam. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma liegt bei mehr als sieben Tagen. Der überwiegende Teil (65 %) der Metaboliten werden über den Darm eliminiert. Der Abbau kann bei chronischem Konsum doppelt so schnell erfolgen wie bei einmaligem Konsum [7]. Die Absorption des psychoaktiven Delta-9-THC hat eine zweiphasige Kinetik. Nach Inhalation (z. B. als „Joint“) kommt es innerhalb weniger Minuten zu einer maximalen Konzentrationsspitze von Delta-9-THC im Plasma. Innerhalb der nächsten Stunde fällt dieser Plasma-Spiegel auf 10 % des Spitzenwertes ab. Delta-9-THC verteilt sich ins Fettgewebe und gelangt von dort wieder in das Plasma. Die Zeitkurve der Delta-9-THC-Konzentration im Blut verläuft nicht parallel zur Zeitkurve der Rauschwirkung. Bei regelmäßiger Einnahme kommt es zur Kumulation insbesondere des Metaboliten THC-COOH, der nach Konsumende bei chronischem Konsum noch für Wochen im Urin nachweisbar ist.

Delta-9-THC entfaltet seine Hauptwirkung im Gehirn über den sog. Cannabinoid-1-Rezeptor (CB1-Rezeptor) [8]. Die CB1-Rezeptoren finden sich in besonders hoher Dichte im zentralen Nervensystem. Die Cannabinoid-Rezeptoren sind auch die Bindungsstellen für die komplexen endogenen Cannabinoide wie 2-Arachidonylglycerol (2-AG), Oleoylethanolamin (OEA) und Palmitoylethanolamin (PEA). Diese verändern sich durch exogene Zufuhr von Cannabinoiden oder durch exogene Reize, z. B. psychosozialen Stress [9]. Auf neurobiologischer Ebene gibt es eine Reihe von Verbindungen zwischen dem endogenen Cannabinoid- und dem endogenen Opioidsystem. In neueren Arbeiten wird auf die Bedeutung der Interaktion der beiden Systeme für das Belohnungssystem und das Auftreten von Entzugssymptomen hingewiesen [10, 11]. Cannabidiol, ein weiteres Cannabinoid der Cannabispflanze, ist ein allosterischer Modulator am  $\mu$ - und  $\Delta$ -Opioidrezeptor [12]. Dadurch können u. a. die Effekte der natürlichen Liganden verändert werden. Auch die pharmakokinetischen Effekte von Cannabis sind u. U. für die Substitutionsbehandlung bedeutsam. Delta-9-THC und Cannabidiol werden in der Leber hauptsächlich durch die CYP-450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 verstoffwechselt [13]. Buprenorphin und Methadon werden ebenfalls über diese Isoenzyme metabolisiert [14], sodass pharmakokinetische Wechselwirkungen nicht auszuschließen sind. Für andere CYP-Isoenzyme wirken Delta-9-THC und Cannabidiol als Inhibitoren (z. B. CYP2C19, CYP1A2), sodass der Abbau von Medikamenten, die ebenfalls über diese Isoenzyme metabolisiert werden, reduziert sein kann und in der Folge Medikamentenspiegelerhöhungen auftreten können.

## Psychische Folgen des Cannabiskonsums

### Intoxikation

Die folgenden Symptome können bei einem Cannabis-Rausch auftreten [15, 16]: Euphorie, Entspannung und psychomotorische Verlangsamung, motorische Störungen, kognitive Störungen, formale Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Depersonalisations- und Derealisationserleben, Übelkeit, Erbrechen, gesteigerter

Appetit, Angst-Panik-Reaktionen bis hin zu Todesangst, situationsunangemessenes Witzeln, selten akute psychotische Reaktionen. In sehr hohen Dosen kann es auch zu einem toxischen Delirium mit Verwirrtheit, Amnesie und Halluzinationen kommen. Cannabis-Rauschzustände klingen in der Regel nach 3–5 Stunden wieder ab.

### Entzugssyndrom

Nach chronischem Cannabiskonsum ist mit dem Auftreten einer relevanten Entzugssymptomatik zu rechnen [17, 18]. Etwa zwölf Stunden nach dem letzten Konsum können folgende Symptome für die Dauer von 1–3 Wochen auftreten: vermehrtes Craving, Appetitminderung, Schlafstörungen, leichtes Schwitzen, Irritabilität, innere Unruhe, Angst, Dysphorie [19, 20].

### Cannabis-Psychose

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass nach Konsum besonders hoher Mengen von Cannabis psychotische Zustände zu beobachten sind. Die klinische Symptomatik der Cannabis-induzierten Psychose ähnelt dabei dem Krankheitsbild einer schizophrenen Psychose, mit zeitweise massiven Angstzuständen und wahnhaften Elementen, selten auch illusionären Verkennungen bis hin zu Halluzinationen. Psychotische Zustandsbilder nach Cannabiskonsum sind vielfach beobachtet worden, wobei Schweregrad, Dauer und Häufigkeit der psychotischen Symptome von kulturellen und persönlichkeitspezifischen Faktoren sowie von der Frequenz und Intensität des Cannabiskonsums abhängen [21]. Nach einer Übersichtsarbeit von Zammit et al. [22] führt Cannabiskonsum bei Menschen mit Psychosen dazu, dass die Psychosen häufiger exazerbieren, es zu einer erhöhten Rehospitalisierungsrate kommt und die „Behandlungstreue“ geringer ist.

### Flashbacks (Nachhallpsychosen)

Nach dem Konsum von Cannabis sind wie bei anderen Halluzinogenen sog. Flashbacks beschrieben worden, die auch längere Zeit nach dem letztmaligen Konsum auftreten können [23].

### Amotivationales Syndrom

Das amotivationale Syndrom geht mit Lethargie, verflachtem Affekt, Passivität und mangelndem Interesse einher. Inwieweit dieses Syndrom ein Spezifikum für Cannabiskonsum ist, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Von Bovasso [24] wurden Überschneidungen zwischen der sog. Negativsymptomatik schizophrener Störungen bzw. anhedonen Symptome depressiver Störungen mit dem Symptomenkomplex des amotivationalen Syndroms beschrieben.

### Kognitive Funktionen

Durch eine Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass bei Cannabiskonsum kognitive Funktionen beeinträchtigt werden [25]. In der Regel sind die Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen nach akutem Cannabiskonsum binnen 48 Stunden abgeklungen. Das Maximum der Funktionseinschränkungen korreliert mit dem Maximum der Delta-9-THC-Plasmakonzentration. Bei chronischen Cannabiskonsumenten mit mehr als zehn Jahre andauerndem und täglichem Konsum finden sich in Untersuchungen bis zu drei Wochen nach Absetzen des Cannabiskonsums noch eingeschränkte kognitive Funktionen.

Unklar ist, ob diese eingeschränkten kognitiven Funktionen länger als drei Wochen nach dem Absetzen von Cannabis persistieren oder ob es zu einer restitutio ad integrum kommt [26, 27].

### Psychische Komorbidität

Die psychiatrische Komorbidität von Cannabis-Abhängigen ist als relativ hoch einzuschätzen [28]. In den meisten Studien geht man von ca. 70 % aus, wobei die Mehrzahl von Cannabis-Abhängigen an Persönlichkeitsstörungen, Angststörungen und Depressionen leiden. Seltener treten schizophrene Psychosen auf [29, 30]. Nach Hoch et al. ist die Komorbidität noch höher (bis zu 90 %), wenn Cannabis täglich konsumiert wird [16]. Einzelne Autoren gehen davon aus, das Cannabiskonsum als dysfunktionales Coping zur Bewältigung unterschiedlicher komorbider Störungsbilder eingesetzt wird [31, 32].

Seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass die Prävalenz von Cannabiskonsum bei Schizophrenen etwa fünfmal höher ist als in der alterskontrollierten Normalpopulation. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Entstehen einer schizophrenen Psychose wird zunehmend von der Forschung bestätigt [33–36].

### Angsterkrankungen und affektive Störungen

Häufig entwickeln sich bei Erstkonsumenten von Cannabis Panikattacken und Angstzustände. Ob regelmäßiger Cannabiskonsum signifikant häufiger mit depressiven Symptomen und Angsterkrankungen assoziiert ist, ist derzeit noch umstritten. Prospektive longitudinale Studien über den Einfluss von Cannabis auf den Verlauf von uni- oder bipolaren affektiven Störungen oder Angsterkrankungen fehlen bisher.

### Körperliche Folgen des Cannabiskonsums [16]

Wucherungen des Zahnfleisches und Entzündungen der Mundschleimhaut, Reizung des respiratorischen Systems einschließlich Auftreten chronischer Bronchitiden, COPD und Schädigung der Bronchiolen und Dyspnoe, Tachykardien, Blutdruckerhöhung, Rhythmusstörungen bis hin zu Vorhofflimmern in Verbindung mit zerebralen und kardialen Ischämien, Cannabis-Hyperemesis-Syndrom, Entzündungen der Bindehaut der Augen, erhöhte viszerale Fetteinlagerungen und Insulinresistenz, Tumorerkrankungen des Kopf/Halses, Beeinträchtigung der Fertilität, vermehrte Impulsivität bei Kindern von Cannabis exponierten Schwangeren, insbesondere bei Cannabisexposition im letzten Trimenon der Schwangerschaft.

Einzelne Todesfälle im Zusammenhang mit Cannabiskonsum wurden durch die Begünstigung von Herzinfarkten berichtet [37]. Marijuana-Raucher zeigten in US-amerikanischen Studien höhere Trends von akuten Herzinfarkten und Herzinfarkt-bezogener Mortalität [38].

### Schlussfolgerungen

Obwohl Cannabiskonsum – auch im Rahmen einer Substitutionsbehandlung – zu einer Vielzahl psychischer und körperlicher Erkrankungen beitragen kann (Einzelheiten s. o.), stellt aus medizinischer

Sicht der Konsum von Cannabis im Rahmen der Substitutionsbehandlung keine Kontraindikation dar. Der fortgesetzte Cannabiskonsum während einer laufenden Substitutionsbehandlung sollte daher nicht zu einem Abbruch der Substitution führen. Gleichwohl gibt es Problembereiche im Zusammenhang zwischen einer Substitutionsbehandlung und Cannabiskonsum, die Anlass sein sollten, den anhaltenden Cannabiskonsum im Rahmen einer Substitutionsbehandlung mit dem Patienten zu erörtern. Cannabis gilt bei den Konsumenten als „weiche“ Droge, mit einem geringen Risikoprofil im Vergleich zu den „harten Drogen“ [39]. Da Cannabiskonsum während der laufenden Substitutionsbehandlung dennoch zu Schäden in medizinischer und/oder sozialer Hinsicht führen kann, benötigen die Patienten eine entsprechende Aufklärung. Die sozialen und medizinischen Probleme werden daher im Folgenden näher beschrieben.

## Sozial

Durch einen regelmäßigen komorbiden Substanzgebrauch von Cannabis im Rahmen der Substitutionsbehandlung, die in geordneten Bahnen in einer Arztpraxis bzw. Vergabestelle durchgeführt und von einem entsprechenden sozialtherapeutischen Setting begleitet wird, kann der regelmäßige komorbide Substanzgebrauch von Cannabis zu einer Gefährdung der sozial-rehabilitativen Ziele der Substitution führen, da der Cannabis-Konsum im illegalen Bereich anzusiedeln ist und auch der Kontakt zu der Szene über den Cannabiskonsum aufrechterhalten werden kann [40].

Die mit der Beschaffung von Cannabis verbundenen Kosten können im Vergleich zu substituierten Patienten, die keinen komorbiden Substanzgebrauch betreiben, zu einer erhöhten Kriminalitätsrate führen [41].

Ein Gebrauch von Cannabis während der Substitutionstherapie mit Methadon kann zum Entzug der Fahrerlaubnis führen (z. B. Verwaltungsgericht Bremen, Beschluss vom 11.03.2013–5-VI-1951 bzw. Beschluss des Verwaltungsgerichtes Aachen vom 02.11.2007–31.645-06). Dies kann die soziale Reintegration der Patienten erschweren, wenn beispielsweise ohne Führerschein der Arbeitsplatz im ländlichen Raum nicht mehr erreicht werden kann. Auch das Auftreten eines amotivationalen Syndroms kann zu vielfältigen sozialen Problemen führen, z. B. zum Abbruch einer Schul- oder Berufsausbildung [42].

### Medizinisch

Aufgrund der sehr geringen Dichte von CB1-Rezeptoren im Hirnstamm sind Todesfälle durch zentrale atemdepressive Wirkungen von Cannabis sehr unwahrscheinlich und nach derzeitigem Stand der Erkenntnisse nicht bekannt. Auch eine Verstärkung der zentralen atemdepressiven Wirkung von Opiaten durch Cannabis scheint somit – im Gegensatz zu dem zusätzlichen Konsum von Benzodiazepinen – im Rahmen der Substitutionsbehandlung nicht gegeben. Allerdings sind Fälle von akuter respiratorischer Depression durch den Konsum synthetischer Cannabinoide beschrieben [43].

Bei Patienten, die sich in einer Substitutionsbehandlung befinden, kann der vermehrte Konsum von Cannabis das Risiko für die Exazerbation einer Psychose erhöhen [44, 45]. Sollte die Psychose exazerbieren, kann dies gravierende Folgen für die weitere Durchführung der geregelten Substitutionstherapie nach sich ziehen

und evtl. zum Abbruch der Substitution führen, etwa dann, wenn der Patient aufgrund der psychotischen Erkrankung nicht mehr zu tragfähigen Absprachen fähig ist.

Eine Studie von Fareed et al. [46] zeigte, dass Cannabiskonsum neben komorbiden psychischen Erkrankungen und der Einnahme von Benzodiazepinen zu den Faktoren gehört, die eine Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin beeinträchtigen können, indem sie die Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme reduzierten. In einer weiteren Studie mit 77 heroinabstinenten Patienten war u. a. der Cannabiskonsum mit einer erhöhten Rückfallrate mit Heroin bei einer Methadonsubstitution einhergehend [47]. Eine neuere Untersuchung zeigte, dass der Cannabiskonsum bei einer Buprenorphin-gestützten Therapie nicht zwingend zu einer Beeinträchtigung des Ergebnisses und der Lebensqualität der Substituierten führt [48]. Die Frage, ob Cannabiskonsum zum erhöhten Gebrauch von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden im Rahmen der Substitutionsbehandlung führt, ist nach wie vor unklar [49, 50]. Für diese heterogene Datenlage werden unterschiedliche Gründe angeführt (methodische Unterschiede wie Stichprobengröße, unterschiedliche Zielgrößen in den Studien etc.).

Patienten, die neben einer Substitutionsbehandlung und einer antiretroviralen Therapie Cannabis konsumieren, vernachlässigen signifikant häufiger die antiretrovirale Therapie [51, 52]. Dadurch ist die erfolgreiche Behandlung der komorbiden HIV-Erkrankung im Vergleich zu der Behandlung bei Nicht-Cannabiskonsumern beeinträchtigt.

Cannabiskonsum kann neben zerebralen Insulten insbesondere bei jüngeren Konsumenten auch kardiale Rhythmusstörungen induzieren. Da die Substitutionsbehandlung, insbesondere die Gabe von Methadon, neben einem verlängertem QT-Intervall auch Rhythmusstörungen induzieren kann, sollten substituierte Patienten mit einem zusätzlichen Konsum von Cannabis auf diese Risiken hingewiesen werden, insbesondere wenn im EKG solcher Patienten Rhythmusstörungen nachweisbar sein sollten. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung des Substituts erfolgen [53–56].

Die Frage, inwieweit bei substituierten Patienten, die gleichzeitig Cannabis konsumieren, Angsterkrankungen bzw. affektive Störungen vermehrt auftreten, ist unbeantwortet. Diesbezüglich gibt es keine prospektiven longitudinalen Studien. Lediglich in einer Studie war bei männlichen Patienten die Rate an Depressionen in einer Substitutionsbehandlung bei Cannabiskonsum erhöht [57].

Andererseits gibt es auch Hinweise, dass Cannabiskonsum hilfreich in der Affektregulation bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) sein kann [58, 59]. Dies ist bedeutsam, da eine Vielzahl von Patienten mit Drogenabhängigkeit Traumatisierungen in der Vorgeschichte aufweisen [11]. Patienten mit Cannabiskonsum während der Substitutionsbehandlung wiesen im Vergleich zu Substituierten ohne Cannabiskonsum geringere Opiatentzugssymptome auf [62].

Im Rahmen einer Substitutionsbehandlung sollten die körperlichen, sozialen und psychischen Folgen eines Cannabiskonsums bekannt sein. Cannabiskonsum während einer laufenden Substitutionsbehandlung sollte nicht zu einem Abbruch der erfolgreichen

Substitutionstherapie führen, da sich keine schwerwiegenden Kontraindikationen ergeben. Zentrale atemdepressive Wirkungen von Cannabis sind im Gegensatz zu Alkohol oder Benzodiazepinen nicht bekannt. Cannabisintoxikationen sind in der Regel nicht tödlich. Trotzdem sollten die Gründe für einen fortlaufenden Cannabiskonsum in Gesprächen mit dem Patienten erörtert und in Abhängigkeit vom Einzelfall auf die o.g. Punkte hingewiesen werden. In der Regel sollte der Patient motiviert werden, seinen Cannabiskonsum zu reduzieren bzw. zu beenden. Durch den Cannabiskonsum sind Verschlechterungen in der Substitutionsbehandlung möglich. Der Cannabiskonsum im Rahmen einer Substitutionsbehandlung sollte daher nicht „nur hingenommen“, sondern hinterfragt und mit dem Patienten erörtert werden. Treten im Rahmen einer Substitutionsbehandlung Störungen auf, die mit dem fortgesetzten Cannabiskonsum in Verbindung stehen könnten (wie z. B. psychotisches Erleben, erhöhte Konsumrate illegaler Opioiden), sind entsprechende diagnostische und therapeutische Schritte zeitnah einzuleiten. Dazu gehört z. B. die Klärung folgender Fragen: Wurden andere psychotrope Substanzen neben Cannabis konsumiert, die auch psychotisches Erleben auslösen können (z. B. Kokain)? Führt der fortgesetzte Cannabiskonsum zu erneutem Kontakt zur illegalen Drogenszene und – damit verbunden – zu erneutem Konsum von illegalen Opiaten wie Heroin? Werden neben Cannabisblüten etc. auch synthetische Cannabinoide konsumiert, die ein deutlich höheres Risikoprofil aufweisen, z. B. für respiratorische Depressionen? Diese Fragen sollten sowohl anamnestisch als auch durch entsprechende laborchemische Untersuchungen geklärt werden.

## Interessenkonflikt

Prof. Havemann-Reinecke: Vortragshonorare: Sanofi-Aventis, Hexal, Indivior; Advisory boards: Indivior, Sanofi-Aventis; Beteiligung an Fachgesprächen des BMG, Bundesärztekammer, Niedersächsische Ärztekammer, GB-A zur Durchführung der Substitutionsbehandlung, finanzielle Unterstützung durch CNMPB (DFG) für Forschungstätigkeit über Cannabinoide. Prof. Hillemacher: Vortragshonorare: Lundbeck, Otsuka, Servier, Amomed, Janssen-Cilag; Advisory boards: Oberberg-Holding, Mundipharma. Dr. Cimander: Vortragshonorare: Abbvie, Camurus, Gilead, Sanofi-Aventis, Hexal, Indivior, Mundipharma, GL Pharma; Advisory boards: Camurus, Indivior, Sanofi-Aventis, Tilray. Prof. Wedekind: Vortragshonorare: Mundipharma, Pfizer; Beratertätigkeit Servier.

## Literatur

- [1] Kunstmann W, Hessenauer F. Substitution Opiatabhängiger: Versorgung wird schwieriger. Dtsch Arztebl 2009; 106: A-1508
- [2] Bundesamt für Arzneimittel, Bericht zum Substitutionsregister, Januar 2016
- [3] Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung – BtMVV). Ausfertigungsdatum 20. 01.1998, zuletzt geändert durch Art. 2 V vom 02. 07.2018 I 1078. Bundesgesetzblatt; I S. 74, 80 geändert Bundesgesetzblatt I S. 1078
- [4] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger, vom Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet 27. / 28.04.2017, mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger 02.10.2017 in Kraft getreten
- [5] Soyka M, Strehle J, Rehm J, et al. Six-Year outcome of opioid maintenance treatment in heroin-dependent patients: Results from a naturalistic study in a nationally representative study. Eur Addict Res 2017; 23: 97–105
- [6] Gutwinski S, Bald LK, Heinz A, et al. Substitutumgabe bei Opiatabhängigkeit. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 405–412
- [7] Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. Handb Exp Pharmacol 2005; 168: 657–690
- [8] Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog Neurobiol 1999; 58: 315–348
- [9] Tomas-Roig J, Piscitelli F, Gil V, et al. Social defeat leads to changes in the endocannabinoid system: An overexpression of calreticulin and motor impairment in mice. Behav Brain Res 2016; 303: 34–43
- [10] Befort K. Interactions of the opioid and cannabinoid systems in reward: Insights from knockout studies. Front Pharmacol 2015 doi:10.3389/fphar.2015.00006
- [11] Scavone JL, Sterling RC, Van Brockstaele EJ Cannabinoid and opioid interactions: Implications for opiate dependence and withdrawal. Neurosci 2013; 248: 637–654
- [12] Kathmann M, Flau K, Redmer A, et al. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2006; 372: 354–361
- [13] Havemann-Reinecke U. Zur Legalisierungsdebatte von Cannabis zum Freizeitkonsum in der Medizin aus biologischer, pharmakologischer und psychiatrischer Sicht. Blutalkohol 2018; 55 (Suppl): 19–29
- [14] Brunen S, Vincent PD, Baumann P, et al. Therapeutic drug monitoring for drugs used in the treatment of substance-related disorders: Literature review using a therapeutic drug monitoring appropriateness rating scale. Ther Drug Monit 2011; 33: 561–566
- [15] Johns A. Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry 2001; 178: 116–122
- [16] Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, et al. Risks associated with the non-medical use of cannabis. Dtsch Arztebl Int 2015; 112 (16): 271–278
- [17] Wiesbeck GA, Schuckit MA, Kalmijn JA, et al. An evaluation of the history of a marijuana withdrawal syndrome in a large population. Addiction 1996; 91: 1469–1478
- [18] Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, et al. Sleep disturbance in heavy marijuana users. Sleep 2008; 31: 901–908
- [19] Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: Current insights. Subst Abuse Rehabil 2017; 8: 9–37 doi:10.2147/SAR.S109576. eCollection 2017.
- [20] Soyka M, Preuss U, Hoch E. Cannabis-induced disorders. Nervenarzt 2017; 88 (3): 311–325
- [21] Seifert J, Schlimme J, Wedegärtner F, et al. Cannabis und Schizophrenie. Sucht 2002; 48: 336–345
- [22] Zammit S, Allerbeck P, Andreasson S, et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. BMJ 2002; 325: 1–5
- [23] Lerner AG, Goodman C, Rudinski D, et al. Benign and time-limited visual disturbances (flashbacks) in recent abstinent high-potency heavy cannabis smokers: A case series study. Isr J Psychiatry Relat Sci 2011; 48: 25–29
- [24] Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. Am J Psychiatry 2001; 158: 2033–2037
- [25] Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation and psychosis: A review. JAMA Psychiatry 2016; 73: 292–297



- [26] Solowji N, Roffman RA, Barbor T, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123–1131
- [27] Pope HG jr. Cannabis, cognition, and residual confounding. *JAMA* 2002; 287: 1172–1174
- [28] Wittchen HU, Fröhlich C, Behrendt S, et al. Cannabis use and cannabis use disorders and their relationship to mental disorders: A 10-year prospective-longitudinal community study in adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2007; 88: 60–70
- [29] Perkonig A, Lieb R, Höfler M, et al. Patterns of cannabis use, abuse and dependence over time: Incidence, progression and stability in a sample of 1228 adolescents. *Addiction* 1999; 94: 1663–1678
- [30] Hölscher F, Bonnet U, Scherbaum N. Use of an outpatient treatment center for cannabis abuse. *Nervenarzt* 2008; 79: 571–576
- [31] Tossman HP, Gantner A. Differentielle Aspekte der Haschischabhängigkeit. *Sucht* 1993; 4: 276–281
- [32] Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: Subtype differences in comorbidity, educational and clinical history. *J Nerv Ment Disord* 2002; 190: 147–157
- [33] Van Os J, Bak M, Hanssen M, et al. Cannabis use and psychosis: Longitudinal population based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 319–327
- [34] Kawohl W, Rössler W. Cannabis and Schizophrenia: New findings in an old debate. *Neuropsychiatr* 2008; 22: 223–229
- [35] Arenault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212–1213
- [36] Carney R, Cotter J, Firth J, et al. Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra risk for psychosis: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136: 5–15
- [37] Casier I, Vanduyhoven P, Haine S, et al. Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? An illustrative case series. *Acta Cardiol* 2014; 69: 131–136
- [38] Desai R, Patel U, Sharma S, et al. Recreational Marijuana use and acute myocardial infarction: Insight from nationwide inpatient sample in the United States. *Cureus* 2017; 9 (11): e1816
- [39] Galvan G, Guerrero-Martelo M, Vasquez De la Hoz F. Cannabis: A cognitive illusion. *Rev Colomb Psiquiatr* 2017; 46 (2): 95–102
- [40] Hannemann TV, Kraus L, Piontek D. Consumption patterns of nightlife attendees in Munich: A latent-class analysis. *Subst Use Misuse* 2017; 52 (11): 1511–1521
- [41] Bell J, Mattick R, Hay A, et al. Methadone maintenance and drug related crime. *J Subst Abuse* 1997; 9: 15–25
- [42] Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: A review. *Addiction* 2000; 95 (11): 1621–1630
- [43] Alon MH, Saint-Fleur MO. Synthetic cannabinoid induced acute respiratory depression: Case series and literature review. *Respir Med Case Rep* 2017; 29 (22): 137–141
- [44] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet* 2007; 370 (9584): 319–328
- [45] McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, et al. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 14 (10): CD004837
- [46] Fareed A, Eilender P, Ketchen B, et al. Factors affecting noncompliance with buprenorphine maintenance treatment. *J Addict Med* 2014; 8: 345–350
- [47] Wasserman DA, Weinstein MG, Havassy BE, et al. Factors associated with lapses to heroin use during methadone maintenance. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 183–192
- [48] Bagra I, Krishnan V, Rao R, et al. Does cannabis use influence opioid outcomes and quality of life among buprenorphine maintained patients? A cross-sectional, comparative study. *J Addict Med* 2018; 12 (4): 315–320
- [49] Epstein DH, Preston KL. Does cannabis use predict poor outcome for heroin-dependent patients on maintenance treatment? Past findings and more evidence against. *Addiction* 2003; 98: 269–279
- [50] Roux P, Carrieri PM, Cohen J, et al. Non-medical use of opioids among HIV-infected opioid dependent individuals on opioid maintenance treatment: The need for a more comprehensive approach. *Harm Reduct J* 2011; 8: 31
- [51] Newville H, Berg KM, Gonzalez JS. The interaction of active substance use, depression, and antiretroviral adherence in methadone maintenance. *Int J Behav Med* 2015; 22: 214–222
- [52] Singh A, Saluja S, Kumar A, et al. Cardiovascular complications of marijuana and related substances: A Review. *Cardiol Ther* 2018; 7 (1): 45–59
- [53] Kao DP, Haigney MC, Mehler PS, et al. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the Food and Drug Administration. *Addiction* 2015; 110 (9): 1468–1475
- [54] Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of marijuana. *Trends Cardiovasc Med* 2018; pii: S1050-1738(18)30141–5 doi:10.1016/j.tcm.2018.11.004
- [55] Goyal H, Awad HH, Ghali JK. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis* 2017; 9 (7): 2079–2092
- [56] Baharudin A, Mislan N, Ibrahim N, et al. Depression in male patients on methadone maintenance therapy. *Asia Pac Psychiatry* 2013; 5 (Suppl 1): 67–73
- [57] Villagonzalo KA, Dodd S, Ng F, et al. The relationship between substance use and posttraumatic stress disorder in an methadone maintenance treatment program. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 562–566
- [58] Tull MT, McDermott MJ, Gratz KL. Marijuana dependence moderates the effect of posttraumatic stress disorder on trauma cue reactivity in substance dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2016; 159: 219–226
- [59] Schäfer I, Langeland W, Hissbach J, et al. Childhood trauma and dissociation in patients with alcohol dependence, drug dependence, or both – A multicenter study. *Drug Alcohol Depend* 2010; 109: 84–89