



Cannabinoide in der Palliativmedizin: Erfahrungen und Perspektiven

Mainzer Palliative Care Symposium 23.02.2018

Ingmar Hornke, Frankfurt

ingmar.hornke@palliativteam-frankfurt.de

Kontext

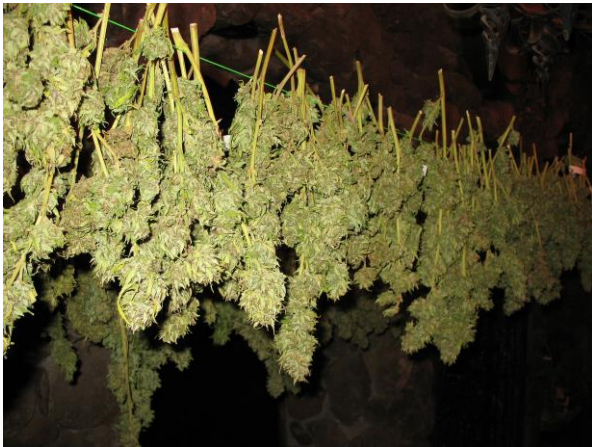
- Prohibition von Cannabis
 - Kaiserreich: Apothekenvorbehalt (25.03.1872)
 - International: Genfer Opiumkonferenz (17.12.1924)
 - Weimarer Republik: Opiumgesetz (10.12.1929)
 - (weiter medizinische Anwendung bis nach 2.WK)
 - UN-Konvention on Narcotic Drugs 1961
- THC (Dronabinol) in Deutschland seit 1998 zuvor als Marinol® importfähig
- Erstattungsfähigkeit und BtM-Verordnung seit 10.März 2017 neu geregelt
- Aktuell: allgemeine Legalisierungsdebatte z.B. BDK, Jamaika, DtBT
 - Bundestagsdebatte 22.03.2018 19:00 Uhr 3 Anträge (FDP, Grüne, Linke)
 - Befassung im Gesundheitsausschuss

Eigene Rolle

- Anästhesist, spezielle Schmerztherapie, Palliativmedizin
- Therapeutische Erfahrung mit
 - Dronabinol (seit 1998)
 - und Patienten mit vereinzeltem illegalem Selbstgebrauch der Patienten von Marihuana in Schmerztherapie und Palliativversorgung seit 2007
 - Vereinbarung zur Erstattungsfähigkeit für Dronabinol in SAPV mit vdek 2010
- Tätig in SAPV mit Erwachsenen und bei Kindern in Frankfurt am Main
- Keine eigenen Konsumerfahrungen (wie 2/3 der Bevölkerung und der Ärzte?)
- Unwohles Gefühl über Emotionalität und Irrationalität der aktuellen Debatte und der aktuellen medizinischen Nutzung
- Advisory-Board: Bionorica ethics GmbH (Honorar für 2 Sitzungen 2017)

Worum geht es?

- **Trichome:** Harzdrüse der weiblichen unbefruchteten Blüte der **Cannabis sativa** enthalten ca. 100 Cannabinoide und ca. 400 Terpene
- **Marihuana (flos):** trockene weibliche Blütenstände
- **Charas:** Harzklumpen = Haschisch, gepresst



Cannabis: Wirkstoffe und Anwendung

- **Hauptwirkstoffe:**

- Delta9-Tetrahydrocannabinol (THC, 1964)
- Cannabidiol (CBD, 1940)
- Cannabinol (CBN), Cannabigerol (CBG), Cannabichromen (CBC)

- **Klassische Anwendung:**

- Rauchen mit und ohne Tabak gemischt (Zigarette oder Bong)
- Kekse oder mit anderer Nahrung (Auszug z.B. Cannabutter oder Gemisch)
- Tee (eigentlich Absud / Dekokt !)

- **Medizinische Anwendung (zusätzlich):**

- Ölige Lsg. Zur Einnahme, Kapseln, (Supp.)
- Alkoholische Lsg. zur Inhalation und als Schleimhautspray
- Inhalation nach Verdampfung



Das Endocannabinoidsystem

CANNABINOID RECEPTORS

CB1

Found in: nervous system, connective tissues, glands and organs

CB2

Found in: immune system and other periphery structures

PRIMARY ENDOCANNABINOID

AEA

Effective in both the central and peripheral nervous system. Perfect fit in both CB1 and CB2 receptors.

CB1 present:

1. brain
2. lungs
3. vascular system
4. muscles
5. gastrointestinal tract
6. reproductive organs

CB2 present

1. spleen
2. bones
3. skin

CB1+CB2 present

1. immune system
2. liver
3. bone marrow
4. pancreas

CB1 present:

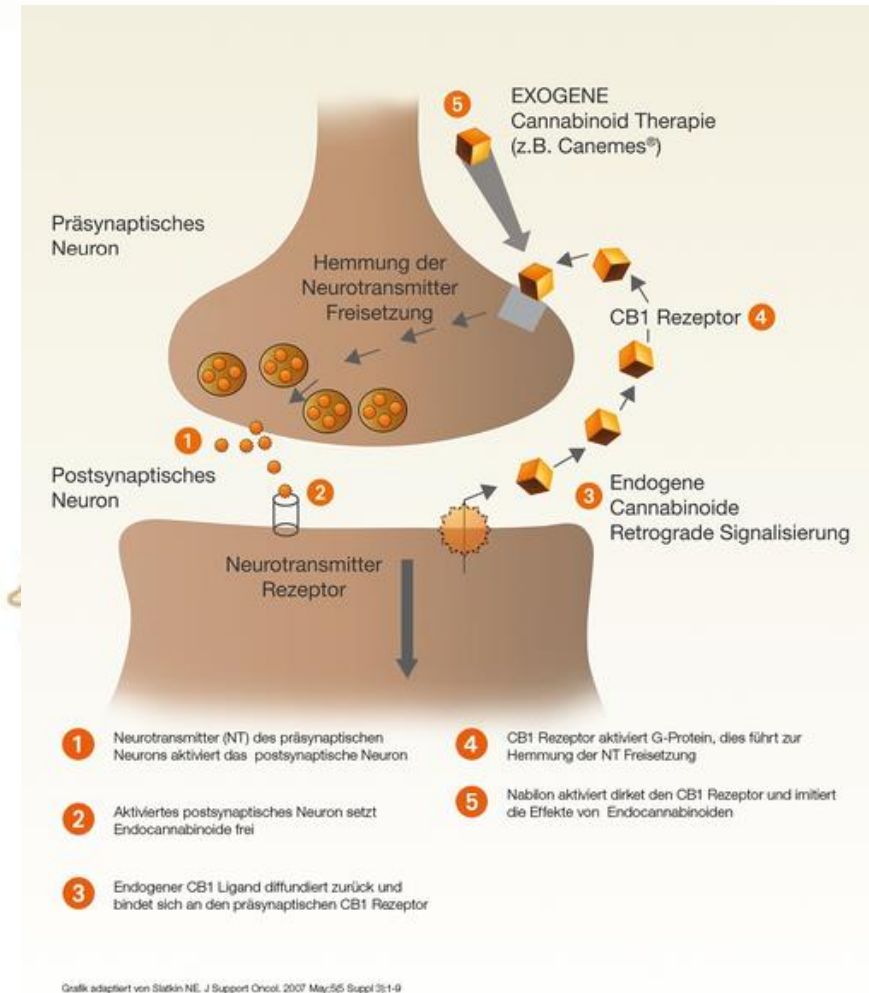
1. cortex
2. caudate nucleus and putamen (nucleus acumbens)
3. basal ganglia
4. hypothalamus
5. cerebellum
6. hippocampus
7. amygdala
8. spinal cord

CB2 present

glial cells

CB1+CB2 present

1. brainstem



Cannabinoid-Effekte

Tab. 1: Übersicht der in (prä-)klinischen Studien nachgewiesenen Effekte verschiedener Cannabinoide (mod. nach [21])

	THC	CBD	CBG	CBN	CBC	THC-V	CBD-A	CBG-A	CGC-A	CBC-A	THC-A
Schmerzlindernd	X	X		X	X						
Antikonvulsiv		X				X					X
Schlaffördernd				X							
Angstlösend		X									
Appetitanregend	X	X									
Appetitzügelnd						X					
Blutzuckersenkend		X				X					
Antibakteriell		X	X		X					X	
Antiemetisch	X	X									
Antifungizid			X							X	
Reduziert Zellwachstum von Tumorzellen		X	X		X		X				X
Bei Arteriosklerose		X									
Gegen Schuppenflechte		X									
Antipsychotisch		X									
Bei Muskelkrämpfen	X	X		X					X		X
Fördert Knochenwachstum		X	X		X	X		X			
Entzündungshemmend		X	X		X		X	X	X		X
Entkrampft Magen und Darm		X									
Lindert Überreaktionen des Immunsystems		X									
Neuroprotektiv		X									

Was wird medizinisch eingesetzt?

Droge oder Auszug	Wirkstoff (Rezepturarznei)	Fertigarzneimittel
Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.12/22.13)	Dronabinol (ölige Tropfen) (NRF 22.8))	Nabilon (Canemes®) Kpsln. 1mg
Cannabisblüten zur Teezubereitung (NRF 22.14/22.15)	Dronabinol (Kapseln) (NRF 22.7)	Nabiximols (THC/CBD) (Sativex®) Spray, Ethanol(!) 2,7mg/2,5mg
	Dronabinol (alkohol. Lsg. Inhalation) (NRF 22.16)	Marinol® (Dronabinol) (Import)
Ölige Cannabisölharz-Lsg. (NRF 22.11)	Cannabidiol (CBD) (nicht BtM) (NRF 22.10)	
25% THC-Extrakt / 10% THC/CBD		10% CBD-Lsg. kommt?

Blüten in Deutschland

Tab. 3: Übersicht über die in Deutschland verfügbaren getrockneten Cannabisblüten (mod. nach [30])

Sorte	THC-Gehalt (%)	THC : CBD	CBD-Gehalt (%)	Herkunft	Produzent	Importeur
Bedrocan	~22	>	<1	Niederlande	Bedrocan	Fagron GmbH & Co. KG, Pedanios GmbH
Bedica	~14		<1			
Bedrobinol	~13,5		<1			
Bediol	~6,3	≈	~8			
Bedrolite	<1	<	~9			
Pedanios 22/1	~22	>	<1	Kanada	Peace Naturals	Pedanios GmbH
Pedanios 18/1	~18		<1			
Pedanios 16/1	~16		<1			
Pedanios 14/1	~14		<1			
Pedanios 8/8	~8	≈	~8			
Princeton (MCTK007)	~16,5	>	<0,05	Kanada	Tweed	MedCann GmbH
Houndstooth (MCTK001)	~13,5		<0,05			
Penelope (MCTK002)	~6,7	≈	~10,2			
Argyle (MCTK005)	~5,4		~7			

Inhalation: Volcano (Bong)





Bei welchen Krankheiten kann medizinisches Cannabis angewendet werden?

Da Cannabis ein breites und vielfältiges therapeutisches Spektrum hat, ist es grundsätzlich zu begrüßen, dass medizinisches Cannabis durch die im Gesetz offen gehaltene Formulierung relativ frei verschrieben werden kann. Die Entscheidung, ob Cannabis als Medizin eingesetzt werden soll, liegt allein im Ermessen des Arztes in Absprache mit dem Patienten. Das wird natürlich nur der Fall sein, wenn der Arzt Hinweise auf eine Wirkung von Cannabis bei der entsprechenden Krankheit findet.

Es gibt also keinen expliziten Ausschlusskatalog von Krankheiten, für die medizinisches Cannabis angewendet werden kann.

Anhaltspunkt dafür kann die Liste von Krankheiten sein, für die das BfArM bis zur Gesetzesänderung Ausnahme genehmigungen erteilt hat:

Häufig:

- chronische Schmerzen
- Multiple Sklerose
- Tourette-Syndrom
- depressive Störungen
- ADHS

Außerdem:

- Allergische Diathese
- Angststörung
- Appetitlosigkeit und Abmagerung
- Amyotrophe Lateralis
- Arthrose
- Asthma
- Autismus
- Barrett-Ösophagus
- Blasenkrämpfe
- Blepharospasmus
- Borderline-Störung
- Borreliose
- Chronische Polyarthrit
- Chronisches Müdigkeitssyndrom
- Schmerzsyndrom nach Polytrauma
- Chronisches Wirbelsäulensyndrom
- Cluster-Kopfschmerzen
- Colitis ulcerosa
- Epilepsie
- Failed-back-surgery-Syndrom
- Fibromyalgie
- Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie mit Schmerzzuständen und Spasmen
- HIV-Infektion
- HIVS- und LUIS-Syndrom
- Hyperhidrosis
- Kopfschmerzen
- Lumbalgie
- Lupus erythematoses
- Migräne accompagnée
- Migräne
- Mitochondriopathie
- Morbus Bechterew
- Morbus Crohn
- Morbus Scheuermann
- Morbus Still
- Morbus Sudeck
- Neurodermitis
- Paroxysmale nonkinesogene Dyskinesie (PNKD)
- Polyneuropathie
- Posten-Schlassmann-Syndrom
- Posttraumatische Belastungsstörung
- Psoriasis (Schuppenflechte)
- Reizdarm
- Rheuma (rheumatoide Arthritis)
- Sarkoidose
- Schlafstörungen
- Schmerzhaftes Spastik bei Syringomyelie
- Systemische Sklerodermie
- Tetraspastik nach infantiler Cerebralparese
- Thalamussyndrom
- Thrombangitis obliterans
- Tic
- Tinnitus
- Trichotillomanie
- Urlikaria unklarer Genese
- Zervikobrachialgie
- Folgen von Schädel-Hirn-Trauma
- Zwangstörung

Allerdings gilt: Cannabis ist kein Wundermittel und hilft nicht allen Patienten! Insbesondere Patienten mit einem hohen Risiko für Psychosen oder Vorerkrankungen am Herzen müssen beim Konsum von Cannabis Vorsicht walten lassen. Generell ist eine ärztlich begleitete, gezielt durchgeführte Anwendung von Cannabis immer einer selbst organisierten Anwendung vorzuziehen. Auf Grund der jahrzehntlang blockierten Forschung und des fehlenden staatlichen Interesses an einer verstärkten Anwendung erfahren viele Patienten aber oft erst durch eigene Experimente, dass Cannabis ihnen hilft.

zsmf.

Indikationen?

Die medizinische Verwendung von Cannabis und THC

- Überblick
- Übelkeit und Erbrechen
- Appetitlosigkeit und Abmagerung
- Spastik
- Bewegungsstörungen
- Schmerzzustände
- Glaukom
- Epilepsie
- Asthma
- Abhängigkeit und Entzugssymptome
- Psychiatrische Symptome
- Autoimmunerkrankungen und Entzündungen
- Verschiedenes, gemischte Syndrome

Welche Kr:

Natürlich sind e und dabei jede: vor allem dem i oder Appetitani

Cannabis. Trotzdem lässt sich die zunehmende Verwendung nicht aufhalten und das ist wissenschaftlich mittlerweile ausreichend begründet.

Es gibt ganz unterschiedliche Krankheiten, die sich mit Cannabis als Medizin behandeln beziehungsweise in ihren Auswüchsen lindern lassen. :

- ✓ Migräneartige Kopfschmerzen
- ✓ Depressionen
- ✓ Allergien mit Juckreiz und Überempfindlichkeiten
- ✓ Darmerkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn
- ✓ Grüner Star und andere Augenprobleme
- ✓ Gelenkentzündungen, Arthritis und bestimmte Spastiken
- ✓ Ein- und Durchschlafstörungen, Appetitsverlust
- ✓ Immunerkrankungen wie AIDS
- ✓ Krebs beziehungsweise die damit einhergehende Chemotherapie

Diese Liste sagt nicht, dass Cannabis als Medizin wie ein Wundermittel wirkt! Heilung bedarf hier in den meisten Fällen zusätzlicher Pharmazeutika, doch gerade deren oft heftige Nebenwirkungen sind mit Haschisch und Marihuana vorzüglich zu reduzieren. Immer bedarf es beim medizinischen Einsatz von Hanf einer umfassenden Beurteilung durch den Arzt, da zum Beispiel Asthma zwar Linderung erfahren soll, als typische Lungenkrankheit jedoch gerade beim Rauchen etwa von Haschisch natürlich auch einiges an Vorsicht bedarf.



Indikationen in der Palliative Care

- Fortführung etablierter erfolgreicher Symptomkontrolle (z.B. neuropathische Schmerzen, Spastik bei MS oder Neurotraumata)
 - Hier: THC & CBD (!)
- Therapierefraktäre chemotaktisch verursachte Übelkeit und Erbrechen: nur Nabilon, (sonst: Heilversuch?)
- Therapierefraktäre Appetitlosigkeit: Heilversuch
- Koanalgetische Verwendung: Heilversuch
- Anderweitig therapierefraktäre Krampfanfälle CBD: (siehe Kinder)
- UAW: Schwindel, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Augenrötung, Kognitionsdämpfung, selten: Angst / Panik langsame Dosissteigerung reduziert Schwere und Häufigkeit

(Der Schmerz 1(2016), DAeBl 38(2017), AKDAe 2015))



Konkrete Anwendung in der PC

- Dronabinol: ölige Tropfen
- Dronabinol zur Inhalation?
- Canemes[®]-Kapseln (Nabilon)
- Blüten?
- Neue Auszüge (25% THC und 10% CBD/THC)?
- Sativex[®]-Spray (Nabiximols)
- Cannabidiol (CBD)?

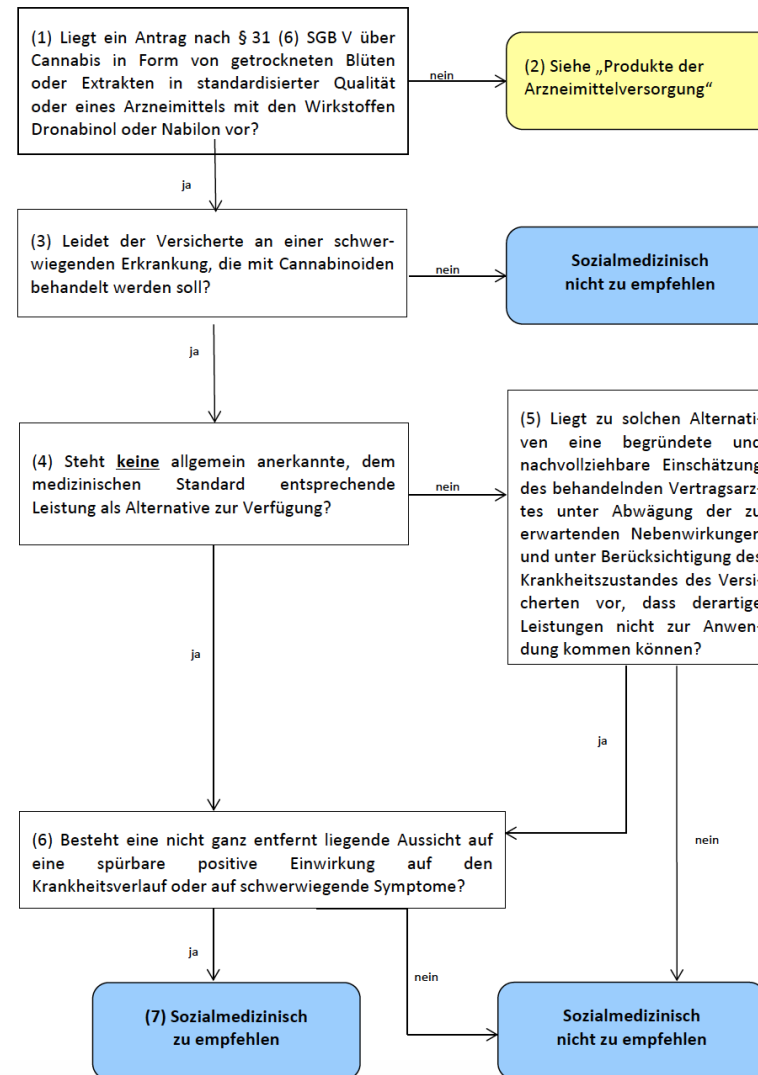
Erstattungsfähigkeit: § 31(6) SGB V

Seit 10.März 2017 „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“:

- Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität
- Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon
 1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung
 - a) nicht zur Verfügung steht oder
 - b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann,
 2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.
- bei der ersten Verordnung: für nur in begründeten Ausnahmefällen abzulehnenden Genehmigung der Krankenkasse.
- Verordnung im Rahmen der SAPV: ist innerhalb von drei Tagen nach Antragseingang zu entscheiden, sonst 3 (bzw. mit MDK 5) Wochen
- Begleiterhebung (BfArM) verpflichtend (nicht: on-Label-Use)

Begutachtungsalgorithmus MDS

2.3.1 Algorithmus der Begutachtung



BtM-VV: Höchstmengen

Die Höchstmengen für Verschreibungen innerhalb von 30 Tagen sind in der jeweils aktuellen Fassung des § 2 der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) zu finden.

Die Verschreibungshöchstmenge von Cannabisextrakt in pharmazeutischer Qualität (z.B. als Fertigarzneimittel Sativex® verfügbar) liegt bei 1000 mg (bezogen auf den THC-Gehalt) und für Dronabinol bei 500 mg. Für Cannabis in Form von getrockneten Blüten ist eine Höchstmenge von 100 000 mg vorgesehen. Für Nabilon (in Deutschland seit 01.01.2017 als Fertigarzneimittel Canemes® erhältlich) ist bisher keine Höchstverschreibungsmenge in der BtMVV festgelegt.

BtM-Rp.: Dronabinol-Tropfen

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

Krankenkasse bzw. Kostenträger
AOK Halle

Name, Vorname des Versicherten
Max Mustermann
Lange Straße 37
06110 Halle
geb. am 20.03.1962

Kassen-Nr. 6354785 Versicherten-Nr. 1234567890 Status
Betriebsstätten-Nr. 123456789 Arzt-Nr. 234567890 Datum 21.11.2017

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml (NRF 22.8.)
12 ml
2x tägl. 0,2 ml zu den Mahlzeiten

555-H [] [] [] [] [] Abgabedatum in der Apotheke 123456789

Unterschrift des Arztes (BtM-Rp. (12.2018))

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!
Unfalltag Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

BVG 6 Spr. St. Bedarf 9 Begr.-Pflicht

Apotheken-Nummer / IK

Zuzahlung Gesamt-Brutto

Arzneimittel-Hilfsmittel-Nr. Faktor Base

1. Verordnung

2. Verordnung

3. Verordnung

Vertragsarztstempel

Dosierung: Dronabinol oral

- Übelkeit & Erbrechen
 - Anfangsdosis: 5 mg ED bis 15 mg TD, langsame Steigerung
 - Wirkeintritt auch erst verzögert zu beobachten (!)
 - Ziel: TD 25-30 mg (max. 90 mg)
- Inappetenz
 - Anfangsdosis: 1,5 mg ED bis 3 ED
 - Ziel: 5 bis max. 15 mg TD
- Spastik, Koanalgesie, neuropathische Schmerzen
 - Anfangsdosis wie Ü&E
 - Ziel: TD 10-30 mg

Dosisempfehlungen: (nach Überall 2018)

Tab. 4: Dosierungsempfehlung der Bundesapothekerkammer für cannabishaltige Arzneimittel [30]

Arzneimittel	Startdosis	Tagesdosis
Cannabisblüten	0,05 – 0,1 g	bis 3 g
Dronabinol/THC	1,7 – 2,5 mg	bis 30 mg
Nabinol	1 mg	bis 6 mg
CBD	2,0 – 2,5 mg	bis 24 mg
Nabiximols	1 Sprühstoß (= 2,7 mg THC/2,5 mg CBD)	bis 12 Sprühstöße (=32,4 mg THC/30 mg CBD)

BtM-VV: Verordnung Flos

- Genehmigung zuvor (!)
- (Verfügbarkeit prüfen)

The diagram illustrates a sample prescription for Cannabisblüten (cannabis flowers) with several callouts explaining regulatory requirements:

- Verordnungshöchstmenge für Cannabisblüten für einen Patienten durch den Arzt: 100.000 mg (100 g) innerhalb von 30 Tagen.**
- Die Angabe „Cannabisblüten“ ist nicht ausreichend. Es muss immer die Sorte mit angegeben werden.**
- Bei der NRF-Vorschrift 22.12. „Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung“ werden die Cannabisblüten in der Apotheke zerkleinert, gesiebt und abgefüllt.**
- Der Patient erhält neben den in einem Weithalsglas abgefüllten zerkleinerten Cannabisblüten einen 1-ml-Dosierlöffel. Dessen lockere, nicht ganz volle Füllung entspricht 100 mg (0,1 g) Droge.**
- Alternativ zur Angabe der Einzel- und Tagesdosis ist die Angabe „Gemäß schriftlicher Gebrauchsanweisung“ möglich. Der beliefernden Apotheke muss diese Anweisung dennoch schriftlich vorliegen, da sie gemäß Apothekenbetriebsordnung die Angaben auf der Primärverpackung vermerken muss. Anderenfalls ist die Verordnung nicht plausibel, und das Rezepturarzneimittel darf bis zur Klärung nicht hergestellt werden. Es empfiehlt sich daher, die Gebrauchsanweisung auf dem BtM-Rezept zu vermerken.**

Sample Prescription:

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Cannabisblüten [Sorte] (NRF 22.12.)

3,0 g

1× tägl. abends 100 mg verdampfen und inhalieren

Therapiekosten:

Tab. 5: Therapiekosten für Cannabis als Medizin auf Grundlage der maximalen Tagesdosierungen [49]

Cannabis als Medizin	Kosten pro Tag	Kosten pro Monat
CBD/THC Oromukosalspray 1:1	12,42 €	385,02 €
THC-Rezepturarznei (Dronabinol)	18,97 €	588,07 €
Cannabisblüten	83,60 €	2.591,60 €
Nabilon	102,60 €	3.180,60 €

KinderPalliativTeam Südhessen

- Heilversuche (!) mit CBD und THC:
- Komplexe sonst therapierefraktäre Epilepsien z.B.:
 - Dravet
 - Lennox-Gastaut
 - als Adjuvanz zur Häufigkeitssenkung, keine Akuttherapie
- Zentral bedingte Spastik
- Unruhe / Koanalgesie (?)
- Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen
- Zukunft CBD???