



Grotenhermen / Häußermann

Cannabis

Verordnungshilfe für Ärzte



WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Grotenhermen/Häußermann
Cannabis

Grotenhermen/Häußermann

Cannabis

Verordnungshilfe für Ärzte

Franjo Grotenhermen, Rüthen
Klaus Häußermann, Laupheim

Unter Mitarbeit von Eva Milz, Berlin

Mit 21 Abbildungen und 16 Tabellen

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschriften der Autoren

Dr. med. Franjo Grotenhermen
Am Mildenweg 6
59602 R then

Dr. Klaus Häußermann
Merianweg 14
88471 Laupheim

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich gesch tzt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2017

ISBN 978-3-8047-3628-3 (Print)

ISBN 978-3-8047-3715-0 (E-Book, PDF)

  2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Stuttgart
Umschlagabbildung:   underworld, fotolia.com
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Geleitwort

Endlich!

„Bundestag erlaubt Kiffen auf Rezept“ betitelt Bild am 19.01.2017 das Ereignis. Auch der Berliner Tagesspiegel wählte diese Schlagzeile. Die Zeit dagegen reagierte gelassen: „Endlich darf Cannabis helfen“. Einstimmig beschloss der Deutsche Bundestag das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“, das alle kurz und bündig „Cannabisgesetz“ nennen. Das sei ein wichtiger Schritt, um die Versorgung schwerkranker Patientinnen und Patienten zu verbessern, sagte dazu Ingrid Fischbach, Parlamentarische Staatssekretärin beim Bundesminister für Gesundheit: „Wir wollen ihr Leid lindern und ihre Versorgung leichter machen.“

Die Opposition lobte die Koalitionsregierung ausdrücklich. Das Gesetz lasse „wenig Spielraum zum Meckern“, meinte der Drogenexperte der Linken, Frank Tempel. Der Grüne Harald Terpe verbeugte sich vor der Drogenbeauftragten, die aus der CSU kommt: „Chapeau, Frau Mortler!“

Jahrelange Debatten zum Thema, eindeutige Forderungen des Deutschen Ärztetages, Appelle von betroffenen Patienten und von engagierten Ärztinnen und Ärzten führten zu einem glücklichen Ende. Wenn ein Arzt begründet eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf oder vorhandene Symptome erwartet, kann er Cannabis verschreiben und die Krankenkassen müssen

die Therapie mit getrockneten Cannabisblüten bezahlen. Die hier vorliegende Verordnungshilfe zeigt die Wege zum Rezept auf und liefert das medizinische Grundwissen. Schwerkranke müssen nicht austherapiert sein, bevor ein Arzt Cannabis verschreibt.

Der Anbau des medizinischen Cannabis ist künftig Sache des Staats. Eine Agentur beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte kauft ein und gibt den Stoff an die Apotheken aus.

Dr. Franjo Grotenhermen und Dr. Klaus Häußermann haben für alle Ärztinnen und Ärzte kurz und bündig zusammengefasst, was sie an Wissen und Kompetenzen zur Cannabisanwendung brauchen. Die von ihnen erarbeitete „Verordnungshilfe Cannabis“ gibt Orientierung und Sicherheit. Dafür sind wir alle dankbar, denn nun können wir die neue Option für viele schwerkranke und leidende Personen in der Praxis umsetzen. Das Buch ist nützlich und es gehört in jede Arztpraxis, in jedes Arztzimmer. Cannabis ist nicht mehr nur ein Medikament für Reiche. Alle, die es brauchen, können es bekommen und allein Ärztinnen und Ärzte entscheiden darüber, wann es sinnvoll ist. Das ist ein Fortschritt. Lange hat es gedauert, viel zu lange, aber jetzt kommt Cannabis als Medikament wie andere Medikamente auch zum Einsatz. Das ist gut so!

Berlin, im März 2017

Dr. Ellis Huber

Vorwort

„Damit kenne ich mich leider gar nicht aus.“ So oder so ähnlich lautet die Antwort vieler Ärzte auf das Anliegen ihrer Patienten, ob man denn nicht einmal einen Versuch mit einem cannabisbasierten Medikament unternehmen könne.

Wir hoffen, mit diesem Werk dazu beizutragen, dass die Häufigkeit solcher Antworten im Laufe der kommenden Jahre abnimmt. Ärzte mögen sich das Wissen aneignen, das ausreicht, um eine Therapie mit Medikamenten auf Cannabisbasis sowie Cannabisblüten durchführen zu können. Den betroffenen Patienten soll damit eine weitere Therapieoption bei einer Vielzahl von Erkrankungen eröffnet werden. Denn das ist nicht schwer – wenn man einige Dinge beachtet.

Durch eine Gesetzesänderung, die 2017 in Kraft trat, wurden Cannabisblüten in Deutschland Medikamente, die von jedem Arzt auf einem Betäubungsmittelrezept verschrieben werden dürfen. Vor dieser Änderung war dazu eine Ausnahmeerlaubnis bei der Bundesopiumstelle in Bonn erforderlich. Die Verschreibung von Cannabisblüten ist daher keine Ausnahme mehr.

Der wichtigste Grundsatz bei der Therapie lautet: Die Behandlung sollte mit kleinen Dosen begonnen und dann langsam gesteigert werden, nach dem Prinzip „Start low, go slow“. Auf diese Weise können Arzt und Patient die interindividuell variable Schwelle für mögliche akute Nebenwirkungen und den Eintritt erwünschter therapeutischer Wirkungen ermitteln. So lassen sich starke Nebenwirkungen und damit verbundene Ängste von Behandlern und Behandelten vermeiden.

Neben Hinweisen zur Dosierung behandelt das Buch konkrete Empfehlungen zur Verschreibung, Unterschiede bei der oralen und inhalativen Einnahme medizinischer Cannabisprodukte, mögliche akute und Langzeitnebenwirkungen, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie vielerlei Tipps, etwa zu Reisen mit diesen Medikamenten ins Ausland oder zur Teilnahme von Patienten am Straßenverkehr. Wer sich eingehender mit dem Thema befassen möchte, findet Informationen zur Geschichte der therapeutischen Cannabisverwendung, zur Botanik, zum endogenen Cannabinoidsystem und anderen interessanten Themen rund um Cannabis und Cannabinoide. Das Buch enthält auch Adressen, an die Sie sich wenden können, wenn Sie eine Antwort auf spezielle Fragen suchen.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Behandlung mit cannabisbasierten Arzneimitteln und zufriedene Patienten, die sonst therapierefraktär wären.

Wir möchten uns herzlich bei Frau Marlene Bareiß vom Deutschen Apotheker Verlag für die Möglichkeit, diesen Ratgeber für Sie erstellen zu können, sowie ihre kompetente und tatkräftige Unterstützung bei der Umsetzung dieser Idee, bedanken.

Unser Dank gilt ebenfalls Frau Dr. Eva Milz, die einen kritischen Blick auf die Texte warf und die Relevanz für die Praxis im Auge behielt.

Rüthen, Laupheim,
im März 2017

Dr. Franjo Grotenhermen,
Dr. Klaus Häußermann

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort.....	V
Vwort	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Geschichte der medizinischen Verwendung von Cannabis...	1
1.1 Cannabis in der Medizin bis ins 20. Jahrhundert.....	1
1.2 Die Wiederentdeckung einer Heilpflanze.....	2
2 Rechtliche Grundlagen der medizinischen Verwendung	4
2.1 Vorgeschichte der Gesetzesänderung.....	4
2.2 Die aktuelle gesetzliche Grundlage	5
3 Praxisorientierte Grundlagen	7
3.1 Botanik von Cannabis sativa.....	7
3.1.1 Klassifizierungssysteme für Cannabissorten	7
3.1.2 Die chemische Zusammensetzung von Cannabis.....	8
3.2 Das Endocannabinoidsystem und die Wirkungsweise von Cannabinoiden	8
3.2.1 Cannabinoidrezeptoren.....	9
3.2.2 Endocannabinoide	9
3.2.3 Die Funktion des Endocannabinoidsystems	9
3.3 Pharmakokinetik der Cannabinoide.....	11
3.4 Verabreichung und Decarboxylierung von Cannabinoiden.....	13
3.4.1 Inhalative Anwendung von Cannabisblüten.....	14
3.4.2 Orale Anwendung von Cannabisblüten	14
4 Einsatzgebiete für Cannabis und Cannabinoide.....	16
4.1 Etablierte Indikationen für cannabisbasierte Medikamente.....	16
4.1.1 Übelkeit und Erbrechen bei Krebs-Chemotherapie.....	17
4.1.2 Appetitlosigkeit und Kachexie bei Krebs- oder HIV/Aids-Patienten	18
4.1.3 Neuropathische und chronische Schmerzen.....	18
4.1.4 Spastik bei multipler Sklerose	18
4.2 Das therapeutische Potenzial von Cannabidiol	18
4.2.1 Schizophrenie	19
4.2.2 Epilepsie.....	19
4.3 Das Cannabis-Dilemma.....	19
5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen	21
5.1 Allgemeine Gefährlichkeit von Cannabis	21
5.2 Akute Nebenwirkungen von cannabisbasierten Medikamenten.....	21
5.2.1 Psychische Wirkungen und psychomotorische Leistungsfähigkeit.....	21
5.2.2 Körperliche Nebenwirkungen.....	22

5.3	Chronische Nebenwirkungen von cannabisbasierten Medikamenten.....	22
5.3.1	Risiken des Rauchens	22
5.3.2	Psyche und Denken.....	23
5.4	Cannabiskonsumstörungen.....	23
5.4.1	Cannabisabhängigkeit.....	23
5.4.2	Schädlicher Gebrauch von Cannabis nach ICD-10	23
5.4.3	Cannabiskonsumstörungen nach DSM-5	24
5.5	Psychosen und Schizophrenie.....	24
5.6	Toleranzentwicklung und Entzugssymptome.....	24
5.7	Kontraindikationen.....	25
5.8	Wechselwirkungen von THC.....	25
5.9	Wechselwirkungen von CBD	26
5.10	Wechselwirkungen von THC und CBD	27
6	Verschreibung, Dosierung und Art der Anwendung.....	29
6.1	Auswahl geeigneter cannabisbasierter Medikamente.....	29
6.2	Off-Label-Use und No-Label-Use	29
6.3	Kostenerstattung durch Krankenkassen	30
6.4	Korrekte Verschreibung nach Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung	31
6.5	Grundsätze der Dosierung	31
6.6	Dronabinol.....	32
6.7	Sativex®	34
6.8	Canemes®	37
6.9	Cannabisblüten und Extrakte von Cannabis	37
6.9.1	Cannabisblüten	38
6.9.2	Cannabisblütenextrakte	39
6.9.3	Optimale inhalative Anwendung.....	39
6.9.4	Optimale orale Anwendung.....	43
6.10	Cannabidiol	44
7	Spezielle Themen aus der Praxis	46
7.1	Cannabis, Cannabinoide und die Teilnahme am Straßenverkehr....	46
7.2	Mitnahme von cannabisbasierten Medikamenten ins Ausland	46
7.3	Weiterführende Informationsquellen.....	47
7.3.1	IACM	47
7.3.2	BfArM	47
7.3.3	Hersteller und Vertriebsfirmen	47
7.3.4	Importeure von Medizinalcannabisblüten	48
7.3.5	Vertrieb von Cannabisblütenextrakt.....	48
	Sachregister.....	49
	Die Autoren	53

Abkürzungsverzeichnis

11-OH-THC	11-Hydroxy-Tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
ACM	Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AUC	Area under the curve Bioverfügbarkeit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
CB ₁ -Rezeptor	Cannabinoid-1-Rezeptor
CB ₂ -Rezeptor	Cannabinoid-2-Rezeptor
CBC	Cannabichromen
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigerol
CBN	Cannabinol
C _{max}	Konzentrationsmaximum
CYP ₄₅₀	Cytochrom P450-System
DSM 5	5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM IV	4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FeV	Fahrerlaubnisverordnung
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IACM	International Association for Cannabinoid Medicines
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
LAV	Landesapothekerverband
MS	multiple Sklerose
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
THCA	Tetrahydrocannabinolsäure Vorstufe von THC in der Cannabispflanze
THC-COOH	11-nor-9-Carboxy-Tetrahydrocannabinol THC-Metabolit
THCV	Tetrahydrocannabivarin
ZNS	Zentralnervensystem

1 Geschichte der medizinischen Verwendung von Cannabis

Seit Jahrtausenden werden in vielen Kulturen Cannabisprodukte für therapeutische und kultische Zwecke genutzt. In Europa wurden sie in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts unter anderem zur Behandlung von Schmerzen, Spasmen, Asthma, Schlafstörungen, Depressionen und Appetitlosigkeit verwendet. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verloren diese Medikamente nahezu vollständig an Bedeutung, vor allem weil es nicht gelungen war, die chemische Struktur der Inhaltsstoffe der Hanfpflanze (*Cannabis sativa* L.) zu ermitteln. In den vergangenen Jahrzehnten hat das Interesse an der medizinischen Verwendung von Cannabisprodukten weltweit wieder erheblich zugenommen.

1.1 Cannabis in der Medizin bis ins 20. Jahrhundert

Cannabis wurde in China bereits vor mehreren Tausend Jahren vielfach genutzt und fand dabei auch Anwendung in der Medizin. Etwa 2700 v. Chr., im prähistorischen China, findet es Erwähnung im Arzneibuch des mythischen Kaisers Shén-nung. Dioskurides und Galen, die großen Ärzte der Antike, setzten es ebenso ein wie Hildegard von Bingen. Große Bedeutung erlangte die Pflanze jedoch zunächst nicht (■ Tab. 1.1). Durch die beiden europäischen Ärzte O'Shaughnessy und Aubert-Roche, die in Asien (O'Shaughnessy) und Afrika (Aubert-Roche) gewirkt hatten und von ihren dortigen Erfahrungen berichteten, erwachte Mitte des 19. Jahrhunderts in Europa und Amerika das Interesse am therapeutischen Einsatz von Cannabis.

In Deutschland wurde das bekannte Wissen zu Cannabis 1856 in einer medizinischen Doktorarbeit zusammengefasst und seine Anwendung verbreitete sich. 1872 gab es erste Regulierungen zum Verkauf von Cannabis. Der indische Hanf wurde der Apothekenpflicht unterstellt und per Verordnung in die Liste der Drogen und chemischen Präparate aufgenommen. In den USA fand Cannabis schon 1851 Eingang in die dritte Auflage

der Pharmacopoeia und in das amerikanische Arzneibuch. Wesentliche dort genannte Indikationen waren Rheuma, Neuropathie, Depression, Epilepsie und Dysmenorrhoe.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts waren Cannabispräparate in Europa und Amerika etablierte Arzneimittel. Merck in Darmstadt war zum führenden Hersteller von Cannabisprodukten geworden. Hier wurden ab 1882 Cannabinum tannicum und in den Jahren 1884 und 1889 die weiteren Produkte Cannabinon und Cannabin angeboten. Eingesetzt wurden diese Arzneimittel als Schlaf- und Schmerzmittel, als Aphrodisiakum, gegen Neuralgien, Rheumatismus, Hysterie, Depressionen, Delirium tremens und Psychosen. Die Erfindung und Vermarktung von Aspirin, Chloralhydrat, Bromural, Barbituraten und Opiaten zu Beginn des 20. Jahrhunderts führte dazu, dass Naturprodukte zugunsten chemisch definierter Produkte zunehmend verdrängt wurden. Die meisten Ärzte wollten daher aus Pflanzen



● Abb. 1.1 Arzneifläschchen mit einem flüssigen Cannabisextrakt des Unternehmens Squibb, Parke, Davis & Co. aus dem 19. Jahrhundert

■ **Tab. 1.1** Vorchristliche Geschichte der medizinischen Cannabisverwendung. Nach Russo 2014

Jahr	Verwendung von Cannabis
2700 v. Chr.	Mündliche Überlieferung in Shen Nong Ben Cao Jing. Appetitanregung, tonisierende und jung erhaltende Wirkungen
2000 v. Chr.	Cannabissamen in Margiana, eine proto-zoroastrische Stätte, Teil eines religiösen Rituals
1800 v. Chr.	30 Zitate aus dem alten Sumer und Akkadia für Kummer, Epilepsie, Nervenschmerzen und gegen Läuse
1534 v. Chr.	Papyrus Eber, Ägypten, für vaginale Verengungen, ophthalmologische Zwecke, etc.
1500 v. Chr.	Atharva Veda, Indien, Bhanga „befreit uns von Ängsten“
750 v. Chr.	Kaneh bosem, Bestandteil von heiligem Salböl der Hebräer (Exodus 30: 22–25)
700 v. Chr.	Cannabis in Ynaghai-Gräbern, Xingjiang; THC-Nachweis
600 v. Chr.	Persien: Avesta beschreiben rituelle Verwendung
450 v. Chr.	Berauschtigkeit in Zentralasien, Bestattungsrituale, gefrorene Gräber in Sibirien

extrahierte Medikamente unbekannter beziehungsweise nicht standardisierter Zusammensetzung nicht mehr verwenden. Der zunehmende Einsatz von Cannabis als Rausch- und Genussmittel tat ein Übriges, um Cannabis zu diskreditieren.

1.2 Die Wiederentdeckung einer Heilpflanze

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts gab es erhebliche Bemühungen, unter anderem der Firma Merck in Darmstadt, die Struktur der wirksamen Bestandteile der Cannabispflanze zu identifizieren.

Im Gegensatz zu vielen anderen therapeutisch genutzten pflanzlichen Stoffen, deren chemische Struktur bereits im 19. Jahrhundert ermittelt wurde (Morphium, Salizylsäure, etc.), gelang dies bei den Inhaltsstoffen der Hanfpflanze zunächst nicht. Die fehlende Standardisierung führte im 19. Jahrhundert nicht selten zu Dosierungsproblemen oraler medizinischer Extrakte. Aufgrund der Vielzahl der Cannabinoide mit sehr ähn-

■ **Tab. 1.2** Entdeckung der Cannabinoide. Nach ElSohly 2016

Jahr	Entdeckung
1899	Isolierung des ersten Phytocannabinoids (Cannabinol, CBN)
1932–1940	Ermittlung der chemischen Struktur von Cannabinol
1940	Isolierung von Cannabidiol (CBD)
1941	Synthese und Erforschung von Δ^9 a, 10a-THC
1942–1950	Frühe pharmakologische Untersuchungen
1963	Ermittlung der chemischen Struktur von Cannabidiol
1964	Isolierung und vollständige Strukturaufklärung von Δ^9 -THC

lichen chemischen Strukturen und ihrer Lipophilie waren moderne Trennmethoden erforderlich, um ihre exakte chemische Struktur aufklären zu können.

Das Interesse an der Cannabisforschung erwachte erneut mit der exakten Identifizierung der chemischen Struktur des Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (sprich: Delta-9-Tetrahydrocannabinol, kurz: Δ^9 -THC oder THC) im Jahre 1964 durch die israelischen Wissenschaftler Yechiel Gaoni und Raphael Mechoulam – letzterer entdeckte mit seiner Arbeitsgruppe an der Hebräischen Universität in Jerusalem im Jahr 1992 auch das erste körpereigene Cannabinoid, Anandamid genannt (■ Tab. 1.2). Nunmehr setzte ein wahrer Boom in der Erforschung der Chemie, des Metabolismus und der möglichen schädlichen und nützlichen Wirkungen von Cannabis und einzelner Cannabinoide ein. Ein zweiter Boom folgte Anfang der 1990er Jahre nach der Entdeckung des Endocannabinoidsystems, einem körpereigenen Cannabinoidsystem mit seinen Cannabinoidrezeptoren und vom menschlichen Körper selbst produzierten Cannabinoiden, den Endocannabinoiden. Die vergangenen zwei Jahrzehnte sind durch ein verstärktes Interesse am therapeutischen Potenzial der Endocannabinoidsystem-Modulatoren charakterisiert.

Es ist nicht schwer, sich die völlig anders verlaufende medizinische Geschichte von Cannabis und Cannabinoiden vorzustellen, wenn die chemische Struktur von THC fünfzig oder hundert Jahre früher ermittelt worden wäre. Der Rückgang in der Verwendung medizinischer Cannabiszubereitungen wäre sicherlich ausgeblieben, wäre eine Standardisierung früher gelungen, wie dies beispielsweise bei den Opiaten und der Salizylsäure möglich war.

■ **MERKE** Der wesentliche Grund, warum Cannabis und Cannabinoide vor etwa 100 Jahren in der Medizin an Bedeutung verloren, ist die späte Identifizierung ihrer chemischen Struktur.

Literatur

Bundesverwaltungsgericht 06. April 2016, BVerwG 3 C 10.14
Bundesverwaltungsgericht 19. Mai 2005, BVerwG 3 C 17.04
Cremer-Schaeffer P. Cannabis: Was man weiß, was man wissen sollte. 2. Aufl., Hirzel-Verlag, Stuttgart 2017

ElSohly M. My Journey with Cannabis: Past, Present and Future. Vortrag bei der Tagung der SACM, Basel, Schweiz, 12. November 2016

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*; 86:1646–1647, 1964

Grotenhermen F. Hanf als Medizin: Ein praxisorientierter Ratgeber. Überarbeitete und aktualisierte Neuauflage der 1. Aufl. von 2004, Nachtschatten Verlag, Solothurn 2015

O'Shaughnessy WB. On the preparation of the Indian hemp or Gunjah. *Prov. Med J Retrospect Med Sci*; 123:363–369, 1843

Russo E. The Pharmacological History of Cannabis. In: Pertwee R, ed. *Handbook of Cannabis*. Oxford: Oxford University Press; p. 23–43, 2014

2 Rechtliche Grundlagen der medizinischen Verwendung

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften zu Beginn des Jahres 2017 wurden die Möglichkeiten der gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung mit Medikamenten auf Cannabisbasis verbessert. Die rechtlichen Veränderungen betreffen vor allem fünf Aspekte:

- Cannabisblüten und Extrakte aus Cannabis sind ein verschreibungsfähiges Medikament in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes.
- Cannabisblüten und -extrakte können von jedem niedergelassenen Arzt verschrieben werden, nicht jedoch von Zahnärzten und Tierärzten.
- Ärzte müssen an einer nichtinterventionellen Begleiterhebung teilnehmen und darüber den Patienten informieren. Die Datenübermittlung erfolgt in anonymisierter Form an das BfArM. Näheres regelt das Bundesgesundheitsministerium.
- Die Kosten einer Behandlung mit cannabisbasierten Medikamenten wie Sativex® und Dronabinol sowie von Cannabisblüten und -extrakten aus Cannabisblüten sollen unter bestimmten Voraussetzungen von den Krankenkassen übernommen werden.
- In Deutschland soll ein kontrollierter Cannabisanbau unter der Aufsicht einer Cannabisagentur organisiert werden.

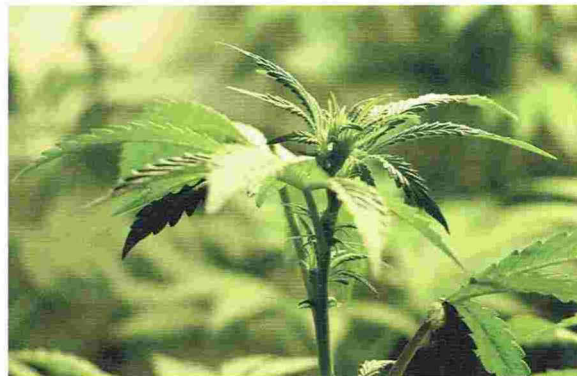
keit einer Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 BtMG zur Nutzung von Cannabisblüten und -extrakten aus der Apotheke erhalten konnten.

Dabei musste der behandelnde Arzt darlegen, dass Standardtherapien nicht ausreichend wirksam waren oder ausgeprägte Nebenwirkungen verursachten, sodass ein Therapieversuch mit Cannabisprodukten indiziert war. Häufig hatten die Antragsteller bereits festgestellt, dass eine Therapie mit Cannabis ihre Leiden linderte. Nach Angaben der Bundesopiumstelle besaßen 1004 Personen im Dezember 2016 eine solche Erlaubnis. Mit dieser Erlaubnis durfte der Patient die Cannabisblüten zu je fünf Gramm in Dosen verpackt für 60–120 € je nach Abgabepreis aus einer Apotheke beziehen. Dies gelang den meisten Patienten (selbst bei einem Tagesbedarf von einem Gramm) nicht oder nicht in dem medizinisch erforderlichen Umfang, daher beantragten einige den für sie finanzierbaren Eigenanbau von Cannabispflanzen für die eigene medizinische Versorgung. Ein Patient mit Multipler Sklerose, der jahrelang gerichtlich für eine Erlaubnis zum Eigenanbau stritt, erhielt am 28. September 2016 als erster Patient in Deutschland eine Genehmigung zum Anbau von Cannabis für eigene medizinische Zwecke (● Abb. 2.1). Parallel mit dieser juristischen Entwicklung gab es in den

2.1 Vorgeschichte der Gesetzesänderung

Im Februar 1998 wurde der Cannabiswirkstoff Dronabinol (THC) in Deutschland von der Anlage II in die Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes eingestuft, sodass das Cannabinoid verschreibungsfähig wurde.

Da eine Behandlung mit Dronabinol von den Krankenkassen nicht erstattet wurde, hatten nur wenige Patienten Zugang zu einer solchen Therapie. In den folgenden Jahren führte die von der Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e. V. (ACM) initiierte und finanzierte Verfassungsbeschwerde dazu, dass Patienten seit 2007 bei der Bundesopiumstelle (BfArM) die Möglich-



● Abb. 2.1 Erste legal angebaute Cannabispflanze (*Cannabis sativa*) mit hohem THC-Gehalt in Deutschland 2016. Foto: Gebhardt

■ Tab. 2.1 Einige Meilensteine auf dem Weg zur medizinischen Cannabisverwendung in Deutschland

Jahr	Meilenstein
1998	Änderung der Einstufung von Dronabinol, (-)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, von der Anlage II in die Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes
2000	Beschluss des Bundesverfassungsgerichts, nach dem Patienten einen Antrag auf eine Ausnahmeerlaubnis zur Verwendung von Cannabisblüten beim BfArM stellen können (2 BvR 2382–2389/99)
2000–2005	Ablehnungen aller Anträge von Patienten auf eine solche Ausnahmeerlaubnis
2005	Urteil des Bundesverwaltungsgerichts, nach dem das BfArM diese Anträge nicht pauschal ablehnen darf (BVerwG 3 C 17.04)
2007	Erste Ausnahmeerlaubnis durch die Bundesopiumstelle beim BfArM, zunächst für einen Cannabisextrakt, später überwiegend für Cannabisblüten
2011	Arzneimittelrechtliche Zulassung von Sativex® für die Behandlung der therapieresistenten mittelschweren bis schweren Spastik bei Erwachsenen mit multipler Sklerose
2016	Urteil des Bundesverwaltungsgerichts, nach dem einem Patienten eine Ausnahmeerlaubnis für den Eigenanbau von Cannabisblüten erteilt werden muss (BVerwG 3 C 10.14)
2016	Gesetzentwurf der Bundesregierung zur Veränderung betäubungsmittelrechtlicher Bestimmungen zu Cannabis und cannabisbasierten Medikamenten

vergangenen Jahren eine zunehmende Offenheit aller im Bundestag vertretenen Parteien hinsichtlich der Notwendigkeit, Patienten einen Zugang zu einer Therapie mit Cannabisprodukten unabhängig von ihren finanziellen Möglichkeiten zu eröffnen. Als Alternative zum Eigenanbau entwickelte die Bundesregierung einen Gesetzentwurf, der vorsah, dass die gesetzlichen Krankenkassen verpflichtet werden, unter bestimmten Voraussetzungen eine Behandlung mit Cannabisprodukten zu finanzieren. Dieser Gesetzentwurf wurde von der Bundesregierung am 28. Juni 2016 in den Bundestag eingebracht und dort am 7. Juli in erster und am 19. Januar 2017 in zweiter und dritter Lesung beraten und dann einstimmig vom Plenum angenommen.

2.2 Die aktuelle gesetzliche Grundlage

Die aktuelle Gesetzesänderung aus dem Jahr 2017 umfasst eine Änderung des Betäubungsmittelgesetzes, der Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung, der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung, des Fünften Buches Sozialgesetzbuch sowie des Grundstoffüberwachungsgesetzes.

Im Einzelnen haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Cannabisblüten und Cannabisblütenextrakte in pharmazeutischer Qualität sind durch eine Einstufung in die Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes verschreibungsfähig geworden. Ein Antrag auf eine Ausnahmeerlaubnis bei der Bundesopiumstelle für die medizinische Verwendung von Cannabisblüten und Blütenextrakten aus der Apotheke, wie dies zuvor erforderlich war, entfällt.
- Cannabisblüten und -extrakte können auf einem Betäubungsmittelrezept von jedem niedergelassenen Arzt für jede Indikation, bei der sich Arzt und Patient einen Behandlungserfolg versprechen, verschrieben werden. Allerdings müssen KV-Ärzte die Frage der Kostenübernahme durch die Krankenkasse klären, um nicht später einem möglichen Regress ausgesetzt zu sein. Eine Verschreibung auf einem Privatrezept ist jederzeit möglich. Tierärzte und Zahnärzte dürfen diese Präparate nicht verschreiben.
- Als Höchstmenge zur Verschreibung in 30 Tagen wurden 100 Gramm bzw. 100 000 mg Cannabisblüten ohne Beschränkung auf eine bestimmte Sorte festgelegt. Es steht einem Arzt frei, mehrere Sorten gleichzeitig zu verschreiben. Bei einem höheren Bedarf kann die vorgegebenen Höchstmengen unter Verwendung des Ausnahmekennzeichens „A“ überschritten werden.
- Die Kosten für cannabisbasierte Medikamente wie Sativex®, Nabilon und Dronabinol sowie von Cannabisblüten und Cannabisextrakten sollen unter bestimmten Voraussetzungen von den Krankenkassen übernommen werden. Dazu muss vor der ersten Verschreibung eines cannabisbasierten Arzneimittels eine Genehmigung der Krankenkasse eingeholt werden, die seitens der Kasse nur in begründeten Fällen abgelehnt werden darf. Die Entscheidung muss innerhalb von 3 Wochen nach Antragseingang erfolgen, wenn die Kasse einen Gutachter (z.B. Medizinischer Dienst) einschaltet, innerhalb von 5 Wochen. Bei geplanter Verordnung im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung muss die Entscheidung innerhalb von 3 Tagen nach Antragseingang gefällt werden.

- Erste Voraussetzung zur Verschreibung eines cannabisbasierten Arzneimittels ist, dass eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung entweder nicht zur Verfügung steht oder im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des Arztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkung und unter Berücksichtigung des Krankheitszustands des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann. Weiterhin muss eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome bestehen.
- Der Arzt muss an einer nichtinterventionellen Begleiterhebung teilnehmen und den Patienten im Voraus darüber informieren. Diese Begleiterhebung findet über einen Zeitraum von 5 Jahren statt. Das Bundesgesundheitsministerium legt fest, welche Daten ein Arzt auf welchem Weg an das BfArM übermitteln muss. Die Daten dürfen vom BfArM nur anonymisiert und ausschließlich zur wissenschaftlichen Begleiterhebung genutzt und gespeichert werden. 6 Monate nach Abschluss der 5-jährigen Begleiterhebung wird der Gemeinsame Bundesausschuss das Nähere zur Leistungsgewährung in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Nr. 6 SGB V regeln (siehe auch ► Kap. 6.3).
- Ein kontrollierter Cannabisanbau soll in Deutschland organisiert werden: Es soll einen staatlich überwachten Cannabisanbau in Deutschland geben, um so besser auf den zukünftigen Bedarf reagieren zu können und nicht vollständig auf einen Import aus dem Ausland angewiesen zu sein. Bis zur Umsetzung des Anbaus in Deutschland muss der Bedarf an Cannabisblüten weiterhin durch Importe aus dem Ausland, gegenwärtig aus Kanada und den Niederlanden, gedeckt werden. Voraussetzung zur Herstellung von Medizinalcannabis ist die Umsetzung einer international verbindlichen Vorgabe aus dem Einheits-Übereinkommen von 1961 (Single Convention

on Narcotic Drugs). Diese verlangt die Einrichtung einer staatlichen Stelle, die den Anbau überwacht. Diese Cannabisagentur ist verpflichtet, die produzierte Menge vollständig aufzukaufen und dann für eine medizinische Nutzung verfügbar machen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird diese Funktion wahrnehmen.

- Patienten dürfen Cannabisblüten und Blütenextrakte wie andere Betäubungsmittel mit einer entsprechenden beglaubigten Bescheinigung für maximal 30 Tage ins Ausland mitführen, sofern das besuchte Land dies zulässt. Dies sollte im Einzelfall bei einer Botschaft oder einem Konsulat erfragt werden.

Literatur

- Bundestagdrucksache 13/3282 vom 17.12.1995, Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Barbara Höll und der Gruppe der PDS. Medizinischer Gebrauch von Cannabis (2016)
- Bundestagdrucksache 18/4315 vom 10.03.2015, Kleine Anfrage der Fraktion Die Linke; Angekündigte Erleichterungen bei der Behandlung mit Cannabis als Medizin
- Bundestagdrucksache 18/4539 vom 02.04.2015, Antwort der Bundesregierung, Angekündigte Erleichterungen bei der Behandlung mit Cannabis als Medizin
- Bundestagdrucksache 18/8965 vom 28.06.2016, Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften (2016)
- Cyran W (Begr.), Rotta C (Hrsg.). Apothekenbetriebsordnung – Kommentar. 1. Akt. lfg. zur 5. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2017
- Drucksache BR 135/15 vom 08.05.2015, Zustimmung zur neunundzwanzigsten Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften und Entschließung zur BT-Drucksache 18/4539
- Goedecke H, Karkos J. Die arzneiliche Verwendung von Cannabisprodukten. Bundesgesundheitsblatt 39, 206–209, 1996

3 Praxisorientierte Grundlagen

3.1 Botanik von *Cannabis sativa*

3.1.1 Klassifizierungssysteme für Cannabissorten

Cannabis ist eine Gattung innerhalb der Familie *Cannabaceae* (Hanfgewächse), zu welcher auch die Gattung *Hopfen* zählt. Lange Zeit war unklar, ob *Cannabis* aus nur einer oder aus mehreren Arten besteht. In wissenschaftlichen Arbeiten der letzten Jahrhunderte wurden zeitweilig bis zu 15 vermeintlich verschiedene Cannabissorten genannt. Heute gilt in der wissenschaftlichen Welt als gesichert, dass die Gattung *Cannabis* monotypisch ist und nur aus der einen Art *Cannabis sativa* L. besteht. Alle anderen „Arten“ werden in der taxonomisch relevanten KEW-Liste (Royal Botanic Society, London) als Synonyme von *Sativa* geführt.

Die einjährige, medizinisch genutzte Cannabispflanze ist zweihäusig, also zweigeschlechtlich (diözisch). Es gibt also weibliche und männliche Pflanzen, die jeweils weibliche oder männliche Blüten tragen. Verwendet werden nur die weiblichen, da nur sie die

gewünschten Cannabinoide in relevanten Mengen enthalten. Einhäusige Sorten von *Cannabis* gibt es auch, sie finden jedoch nur als Nutzhanf Anwendung.

Im populärwissenschaftlichen Bereich und teilweise auch im streng wissenschaftlichen Bereich werden trotzdem oftmals drei „Arten“ unterschieden, nämlich neben *C. sativa* noch *Cannabis indica* und *Cannabis ruderalis* (Abb. 3.1). Das Sativa-High wird oft als stimulierend und energetisierend beschrieben. Die Wirkungen werden als Kopf-High charakterisiert und es können halluzinogene Effekte auftreten. Sativa-Sorten vermitteln ein Gefühl von Optimismus und Wohlbefinden. Auch wenn *C. indica*-Sorten allgemein mehr THC enthalten sollen, so gibt es heute reine Sativa-Typen mit sehr hohen THC-Gehalten. *C. sativa*-Sorten sollen besser für den Konsum am Tag geeignet sein.

Indica-Wirkungen werden mit dem Begriff Körper-High charakterisiert. Sie werden vor allem zur Entspannung, Stressreduktion und für ein allgemeines Gefühl von Ruhe und Gelassenheit verwendet und gerne abends und bei Schlaflosigkeit konsumiert. Die vermut-

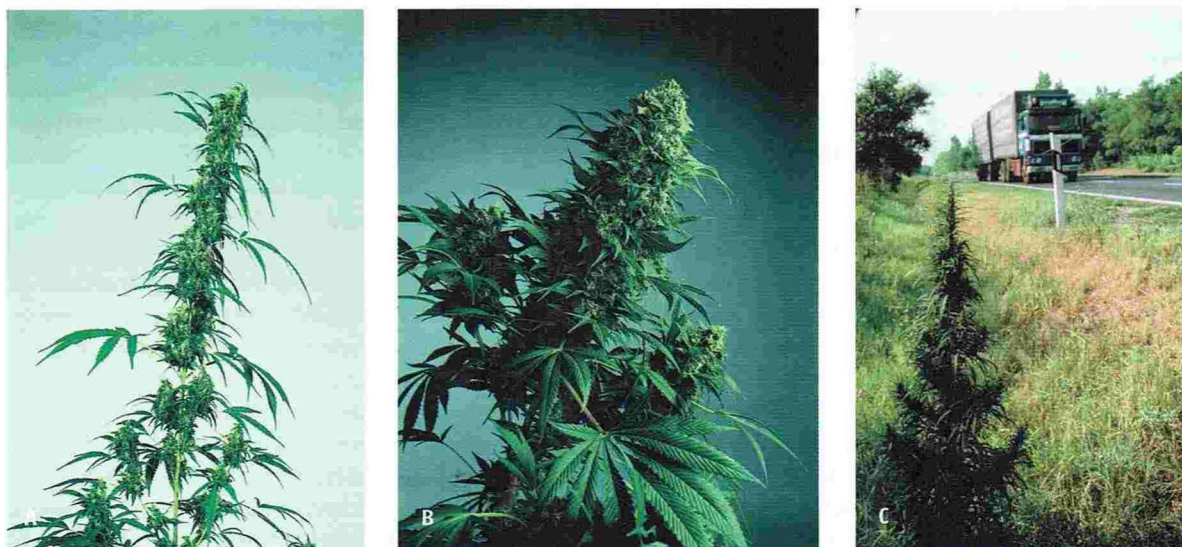


Abb. 3.1 A *Cannabis sativa*, B *Cannabis indica*, C *Cannabis ruderalis*. Quelle: Collection Hash Marihuana & Hemp Museum. Amsterdam/Barcelona

lich von *C. indica* abstammende *C. ruderalis* besitzt einen geringen THC- und hohen CBD-Gehalt. Cannabissorten können anhand eines chemischen Profils aus Cannabinoiden und Terpenen unterschieden und charakterisiert werden („Fingerabdruck“). Weder der THC- noch der CBD-Gehalt charakterisieren Cannabissorten vom Sativa- oder Indica-Typ.

Bei der medizinischen Verwendung von Cannabis kommt es nicht nur auf die konkrete chemische Zusammensetzung jeder einzelnen Sorte an, der Einsatz richtet sich auch nach dem individuellen Ansprechen des Patienten darauf. Bei der Auswahl einer Sorte spielt der prozentuale Anteil an THC und CBD eine Rolle.

■ **MERKE** Weder der THC- noch der CBD-Gehalt charakterisiert Cannabissorten vom Sativa- oder Indica-Typ. Die Unterschiede zwischen Sativa- und Indica-Sorten beruhen vermutlich auf den wenig beachteten Cannabinoiden CBG (Cannabigerol) und CBC (Cannabichromen) sowie auf Unterschieden in der Zusammensetzung der Terpene. Bei der medizinischen Verwendung von Cannabis kommt es nicht auf die taxonomische Zuordnung, sondern auf die konkrete chemische Zusammensetzung jeder einzelnen Sorte an. Cannabissorten können anhand eines chemischen Profils aus Cannabinoiden und Terpenen unterschieden und charakterisiert werden („Fingerabdruck“).

Die Literatur unterscheidet daneben auch noch in Sorten, die eher als Quelle für Drogen (medizinisch oder auch als Rauschmittel) gelten und solche, die zur Fasergewinnung genutzt werden. Im ersten Fall wird dann meist von Cannabis, im zweiten von Hanf (engl. Hemp) gesprochen. Faserhanf muss dabei einen THC-Gehalt haben, der mit maximal 0,2 % so niedrig ist, dass man diese Pflanzen nicht für Rauschzwecke nutzen beziehungsweise missbrauchen kann.

3.1.2 Die chemische Zusammensetzung von Cannabis

In unterschiedlichen Cannabissorten wurden in den vergangenen 50 Jahren etwa 600 chemische Verbindungen nachgewiesen, darunter neben den Cannabinoiden Substanzen anderer Stoffgruppen, wie Aminosäuren, Proteine, Zucker, Alkohole, Fettsäuren, Terpene und Flavonoide (■ Tab. 3.1). Die meisten Cannabisbestandteile außer den Cannabinoiden kommen auch in anderen Organismen vor. Es gibt aber auch Bestandteile anderer Pflanzen, die Cannabinoidrezeptoren aktivieren, wie beispielsweise der ubiquitär vorkommende CB₂-Rezeptoragonist (–)-β-Caryophyllen. Heute sind insbesondere durch eine Arbeitsgruppe von Wissen-

schaftlern an der Universität von Mississippi insgesamt 120 Cannabinoide nachgewiesen worden.

Wenn von THC die Rede ist, ist im Allgemeinen das in der Pflanze natürlich vorkommende (–)-trans-Isomer des Δ⁹-THC gemeint. Es handelt sich um eines der vier möglichen Isomere, welches auch Dronabinol genannt wird. Cannabidiol (CBD) ist das häufigste Cannabinoid im Faserhanf und in Drogenhanfsorten oft das zweithäufigste Cannabinoid nach THC. CBD verursacht keine cannabistypischen psychoaktiven Wirkungen. Es besitzt unter anderem antiepileptische, anxiolytische, antipsychotische und antiinflammatorische Eigenschaften.

Auch andere Cannabinoide besitzen ein therapeutisches Potential. So wurden für Cannabichromen (CBC) im Tierversuch antiinflammatorische und analgetische Wirkungen nachgewiesen. Für Cannabigerol (CBG) wurden analgetische, antidepressive und krebshemmende Eigenschaften beschrieben. Tetrahydrocannabinol (THCV) könnte zur Reduzierung des Appetits bei Übergewicht eingesetzt werden.

3.2 Das Endocannabinoidsystem und die Wirkungsweise von Cannabinoiden

Der Nachweis des ersten Endocannabinoidrezeptors im Jahr 1987 legte den Grundstein zur Erforschung des körpereigenen Cannabinoidsystems. Dies übt im zentralen Nervensystem und in vielen anderen Organen wichtige biologische Funktionen aus. Heute sind etwa 200 endocannabinoidähnliche Substanzen bekannt. Störungen der normalen Funktionsweise dieses komplexen Neurotransmittersystems können zu Beeinträchtigungen von Organfunktionen führen, wie beispielsweise Störungen der Hirnleistungsfähigkeit sowie von Reproduktions-, Immun- und gastrointestinalen Funktionen.

Im Jahr 2004 wurde von Russo ein Endocannabinoidmangel-Syndrom beschrieben und mit Erkrankungen wie Migräne, Fibromyalgie und Reizdarm in Verbindung gebracht.

■ **MERKE** Die wichtigste Rolle des Endocannabinoidsystems ist die Reduzierung einer Überaktivität aller Neurotransmitter (Dopamin, GABA, Glutamat, Serotonin, Glycin, etc.). Diese Hemmung erfolgt durch die Aktivierung spezifischer Cannabinoidrezeptoren. Das THC der Cannabispflanze aktiviert sowohl den CB₁-Rezeptor als auch den CB₂-Rezeptor. Der CB₁-Rezeptor befindet sich auf Zellen und/oder Mitochondrien des zentralen Nervensystems und anderer Organsysteme, der CB₂-Rezeptor auf Zellen des Immunsystems, inklusive Gliazellen.

3.2.1 Cannabinoidrezeptoren

Eine Arbeitsgruppe konnte 1987 nachweisen, dass es spezifische Bindungsstellen für THC im Gehirn geben muss. Im Jahr 1990 gelang es schließlich, die chemische Struktur des ersten Cannabinoidrezeptors (CB₁-Rezeptor) zu entschlüsseln. Drei Jahre später wurde die Struktur eines zweiten Cannabinoidrezeptors (CB₂-Rezeptor) in der Milz ermittelt.

Zunächst bestand die Annahme, dass der CB₁-Rezeptor nur im zentralen Nervensystem zu finden sei, sodass er als Gehirn-Cannabinoidrezeptor betrachtet wurde. Er zählt zu den häufigsten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren im Gehirn, kommt jedoch in vielen weiteren Organen und Geweben vor (endokrine Drüsen, Speicheldrüsen, Leukozyten, Milz, Herz, Respirationstrakt, Haut, Knochen, Reproduktionsorgane, ableitende Harnwege, Magen-Darm-Trakt), wenn seine Konzentration in einigen dieser Organe auch relativ niedrig ist. Die höchsten Konzentrationen finden sich unter anderem in den Basalganglien des Gehirns, die eine Rolle bei der Koordination von Bewegungen spielen, und im Hippocampus, der wichtig für die Umwandlung kurzzeitiger Informationen in langzeitige Gedächtnisinhalte und für die räumliche Orientierung ist.

Niedrig ist dagegen die Konzentration von CB₁-Rezeptoren im Hirnstamm, die unter anderem für die Kontrolle elementarer Lebensfunktionen, wie Atmung und Kreislauf, verantwortlich ist. Man geht davon aus, dass es bei Gesunden keine Todesfälle durch eine Überdosis Cannabis oder THC gibt, weil die Funktionen des Hirnstammes selbst durch eine extreme Überdosierung nicht erheblich beeinträchtigt werden können.

Der CB₂-Rezeptor findet sich auf Immunzellen, vor allem T-Lymphozyten, Makrophagen, B-Lymphozyten und blutbildenden Zellen und im Gehirn vor allem auf Mikroglia-Zellen.

3.2.2 Endocannabinoide

Die Entdeckung von Cannabinoidrezeptoren legte nahe, dass es körpereigene Substanzen gibt, die an diese Rezeptoren binden. Das erste, im Jahr 1992 nachgewiesene endogene Cannabinoid Anandamid bzw. N-Arachidonylethanolamid (AEA) ist ein Amid der Arachidonsäure, das zweite, im Jahr 1995 entdeckte Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) ist ein Ester aus Arachidonsäure und Glycerol.

Im Gegensatz zu den meisten Neurotransmittern werden Endocannabinoide nicht von der präsynaptischen Nervenzelle produziert, die ein Signal an eine andere Nervenzelle weitergibt, sondern von der postsynaptischen Nervenzelle, die das Signal empfängt. Endocannabinoide werden permanent produziert, das Endocannabinoidsystem ist „tonisch aktiv“. Vor allem wenn das Signal zwischen den zwei beteiligten Nervenzellen stark, also

die Konzentration anderer Neurotransmitter groß ist, werden verstärkt Endocannabinoide in der postsynaptischen Nervenzelle gebildet und in den synaptischen Spalt abgegeben, was über die Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren auf der präsynaptischen Nervenzelle diese übermäßige Neurotransmitter-Aktivität reduziert. Man spricht daher von retrograder Hemmung. Endocannabinoide werden im Gegensatz zu anderen Neurotransmittern nicht in Vesikeln der Nervenzellen gespeichert und bei Bedarf abgegeben, sondern auf Abruf aus Lipid-Vorstufen in den Membranen produziert.

Verschiedene Endocannabinoide können nicht nur an Cannabinoidrezeptoren binden, sondern auch an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor 55, weitere „orphan“ Rezeptoren sowie an den Vanilloid-Rezeptor Typ 1, auch TrpV1 genannt. Die Bezeichnung von Anandamid, das auch an den TrpV1 bindet, als „Endocannabinoid“ ist daher nur ein Teil der physiologischen Realität. Man könnte das Molekül auch als „Endovanilloid“ bezeichnen.

3.2.3 Die Funktion des Endocannabinoidsystems

Die Hauptfunktion des Endocannabinoidsystems besteht in der Hemmung der Freisetzung anderer Neurotransmitter (■ Tab. 3.1). Bei Erkrankungen kann eine spezifische Beeinflussung dieses Signalsystems, beispielsweise durch eine Hemmung des Abbaus von Endocannabinoiden oder die Zufuhr pflanzlicher Cannabinoide, die an Cannabinoidrezeptoren binden oder die Konzentration von Endocannabinoiden beeinflussen, von Nutzen sein.

ZNS

Das Endocannabinoidsystem spielt im Gehirn eine Rolle bei Angst und Depressionen, bei der Neubildung von Nervenzellen (Neurogenese), es wirkt auf das Belohnungssystem des Gehirns und hat damit einen Einfluss auf die substanzbezogene und nicht substanzgebundene Abhängigkeitsentwicklung. Das Endocannabinoidsystem beeinflusst unsere kognitive Leistungsfähigkeit, die Lernfähigkeit und das Gedächtnis. In diesem Zusammenhang wird die Auslöschung (Extinktion) unangenehmer Erfahrungen durch das Endocannabinoidsystem bei der Therapie der posttraumatischen Belastungsstörung genutzt. Die Wirkungen von Endocannabinoiden im Gehirn werden vor allem über CB₁-Rezeptoren vermittelt, in geringerem Maße auch über CB₂-Rezeptoren.

Eine der wichtigsten Funktionen des Endocannabinoidsystems im Gehirn ist die Regulation eines Systems, das der Stressbewältigung dient.

Interessanterweise könnte der Gedächtnisverlust im Alter durch die Aktivierung des Endocannabinoidsys-

■ **Tab. 3.1** Neurotransmitterfunktionen unter Kontrolle des Endocannabinoidsystems. Nach Baker et al 2003

Neurotransmitter	Entsprechende Störung
Erregende Aminosäuren	
Glutamat	Epilepsie, Nervenzelltod bei Ischämie und Hypoxie (Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Schädigung durch Nervengas)
Hemmende Aminosäuren	
GABA (Gamma-Amino-Buttersäure)	Störungen der Funktion des Rückenmarks, Epilepsie
Glycin	Hyperekplexie und andere Syndrome mit erhöhter Schreckhaftigkeit
Monoamine	
Noradrenalin	Autonome Homöostase, Hormone, Depressionen
Serotonin	Depressionen, Angst, Migräne, Erbrechen
Dopamin	Parkinson-Erkrankung, Schizophrenie, Erbrechen, Epiphysenhormone, Drogenabhängigkeit
Acetylcholin	Neuromuskuläre Störungen, Autonome Homöostase (Herzfrequenz, Blutdruck), Demenz, Parkinsonismus, Epilepsie, Schlaf-Wach-Rhythmus
Neuropeptide (Endorphine, Enkephaline)	Schmerzen, Bewegung, neurale Entwicklung, Angst

tems verringert werden. So zeigten Mäuse, die keine CB₁-Rezeptoren besitzen, beschleunigte altersabhängige Defizite der geistigen Leistungsfähigkeit. Sie verloren zudem wichtige Nervenzellen im Hippocampus, was von einer Entzündung der Neuronen begleitet war. Diese Befunde legen nahe, dass Agonisten von CB₁-Rezeptoren im Hippocampus vor einer altersbedingten Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit schützen könnten.

Herzkreislaufsystem

Das Endocannabinoidsystem spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung oder dem Fortschreiten von Herzkreislauferkrankungen, bei denen eine Dysfunktion des Endocannabinoidsystems vorliegt. Die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren hat im Allgemeinen negative Auswirkungen auf Verletzungen und Entzündungen im Herzkreislaufsystem, während die Aktivierung von CB₂-

Rezeptoren diese schädlichen Effekte eher abschwächt. Beispielsweise gibt es Hinweise, dass die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren zur Entwicklung und zum Fortschreiten der Arteriosklerose beiträgt, während die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren schützende Auswirkungen hat. Ähnliche gegensätzliche Wirkungen wurden im Tierexperiment für Herzinfarkt und Schlaganfall beobachtet.

Magen-Darm-System

Nahezu alle gastrointestinalen Funktionen werden durch Endocannabinoide reguliert. Das Endocannabinoidsystem ist entscheidend für die Kontrolle metabolischer Funktionen durch das zentrale Nervensystem. Auf Nervenzellen, Zellen der Schleimhaut, Drüsenzellen und Immunzellen des Magen-Darm-Trakts finden sich reichlich Cannabinoidrezeptoren.

Muskulatur

Das Endocannabinoidsystem ist sowohl an der Kontrolle des Energiestoffwechsels in der Muskulatur als auch an der Bildung von Muskelfasern beteiligt. So wurde beobachtet, dass das Endocannabinoidsystem in der Muskulatur bei Übergewicht verstärkt aktiv ist. Diese Überaktivität führt offenbar dazu, dass die Muskulatur schlechter auf Insulin anspricht, der Glukose-Stoffwechsel in der Muskulatur gestört wird und sich Fettsäuren ansammeln.

Eine verstärkte Aktivität des Endocannabinoids 2-AG sowie ein synthetisches Cannabinoid, das den CB₁-Rezeptor aktiviert, reduzierten die Muskelbildung. Daher werden Blocker des CB₁-Rezeptors vorgeschlagen, um die Regeneration von Muskeln zu fördern.

Knochen

Das Endocannabinoidsystem ist an der Regulierung der Knochenverlängerung beim Wachstum als auch bei späteren Knochenveränderungen beteiligt. Knochenzellen produzieren Anandamid und 2-AG, und diese Endocannabinoide erreichen im Knochengewebe Konzentrationen wie im Gehirn. Eine Aktivierung von CB₂-Rezeptoren führt zu einer verstärkten Bildung von Osteoblasten. Interessanterweise haben Mäuse ohne CB₂-Rezeptoren eine geringere Knochendichte mit einem verstärkten Knochenumbau. Diese Situation erinnert an die Osteoporose beim Menschen. Die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren führt offenbar zu einem verstärkten Knochenwachstum, was auf ein therapeutisches Potenzial bei Osteoporose hindeutet.

Immunsystem

Endocannabinoide sind an der Kommunikation zwischen verschiedenen Immunzellen wie B- und T-Lymphozyten beteiligt. Sie beeinflussen die Produktion von

Zytokinen, Chemokinen und anderen Botenstoffen im Immunsystem. Zellen des Immunsystems exprimieren vor allem CB₂-Rezeptoren und weniger CB₁-Rezeptoren. Ihre Aktivierung hemmt die Wanderung von Immunzellen und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wie TNF-Alpha (Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha) und IFN-Gamma (Interferon-Gamma).

Haut

Das Endocannabinoidsystem spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulierung biologischer Prozesse der Haut. Viele Bereiche der Haut, wie Haarfollikel, Talgdrüsen, Schweißdrüsen und die Hautzellen selbst, produzieren Endocannabinoide. Anandamid hemmt die Vermehrung menschlicher Keratozyten durch Aktivierung von CB₁-Rezeptoren. Cannabinoide hemmen die Vermehrung überaktiver Keratozyten, was bei der Schuppenflechte und Neurodermitis von Nutzen sein könnte. Cannabidiol reduziert durch verschiedene Mechanismen die Talgbildung und die Entzündung in Modellen der Akne.

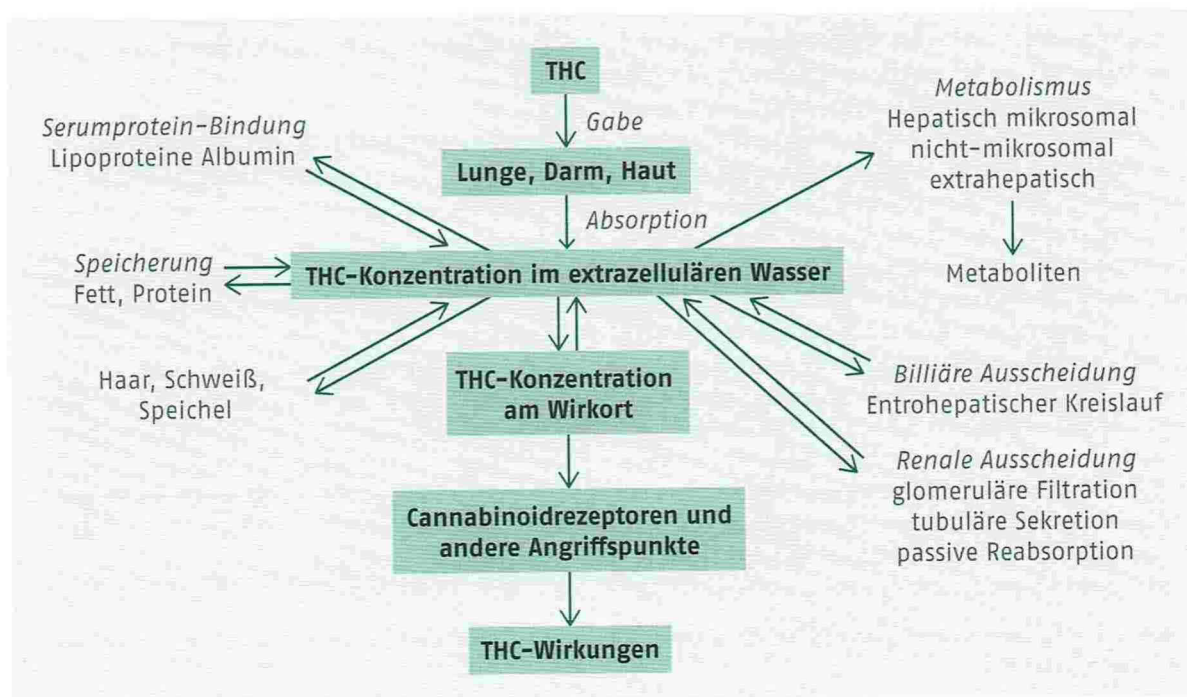
3.3 Pharmakokinetik der Cannabinoide

Die Pharmakokinetik von THC und anderen Cannabinoiden variiert in Abhängigkeit von der Einnahmeform (inhalativ vs. oral, ■ Tab. 3.2).

■ **MERKE** Die Pharmakokinetik von THC und anderen Cannabinoiden variiert in Abhängigkeit von der Einnahmeform (inhalativ vs. oral). Bei der Inhalation tritt die Wirkung innerhalb weniger Sekunden bis Minuten ein und hält kürzer an. Nach der oralen Einnahme tritt die Wirkung innerhalb von 30–90 Minuten ein.

Beim Rauchen ist THC innerhalb weniger Sekunden nach dem ersten Zug im Blut nachweisbar mit maximalen Blutkonzentrationen 3–8 Minuten nach Beginn des Rauchens. Die systemische Bioverfügbarkeit nach der Inhalation beträgt etwa 10–35 %.

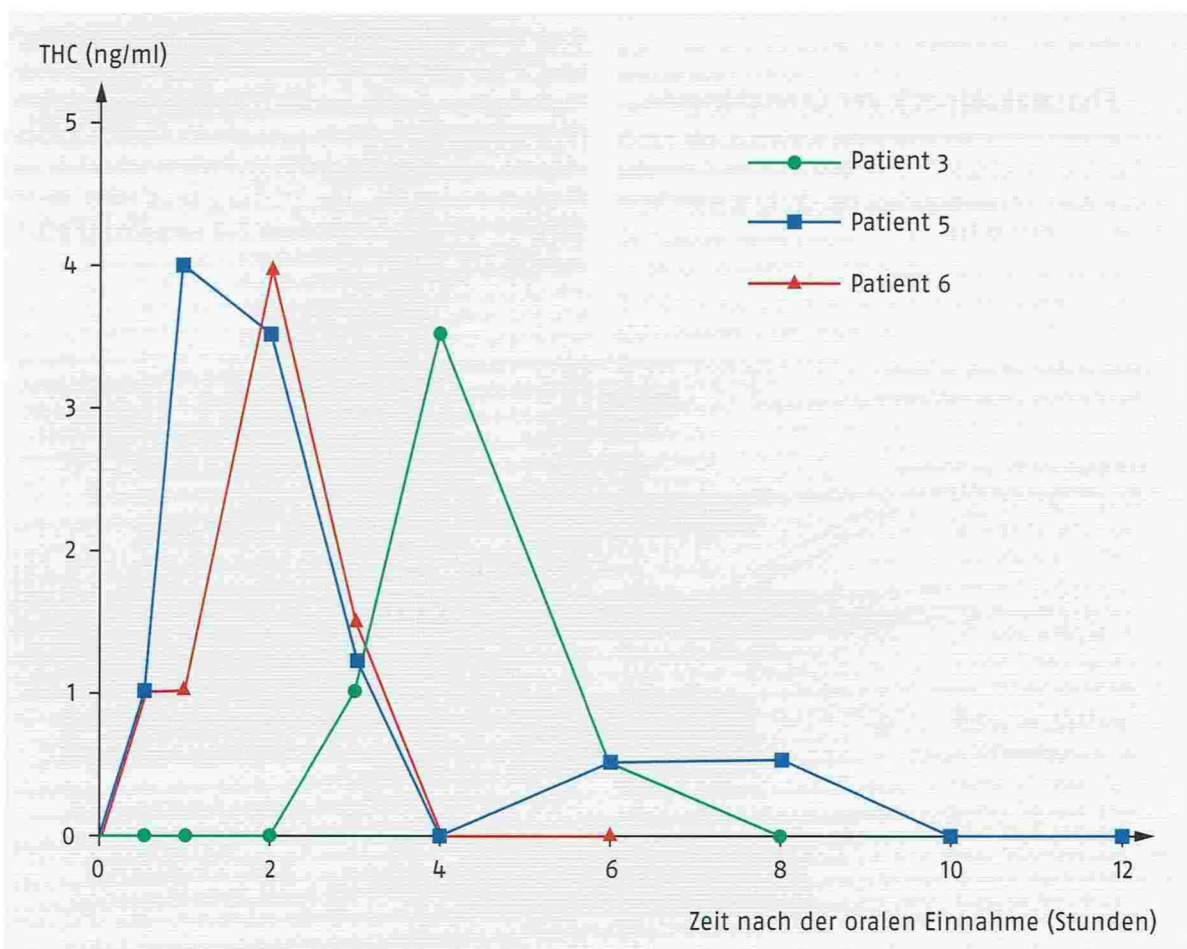
Bei der oralen Verwendung geschieht die Aufnahme langsam und erratisch. Maximale THC-Blutkonzentrationen werden im Allgemeinen nach 60–120 Minuten festgestellt (● Abb. 3.3). Ein Teil des THC wird durch die Magensäure abgebaut, überwiegend wird es jedoch im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert und gelangt über die Pfortader in die Leber, wo es vor allem zu 11-Hydroxy-THC und weiteren Metaboliten verstoffwechselt wird (First-Pass-Effekt), sodass die systemische Bioverfügbarkeit nur 3–12 % beträgt. Allerdings weist 11-Hydroxy-THC ähnliche Wirkungen wie die Muttersubstanz auf und trägt nach der oralen Aufnahme erheblich zur Gesamtwirkung bei. Die Wirkung setzt nach 30–90 Minuten ein und erreicht nach 2–3 Stunden ihr Maximum (● Abb. 3.4).



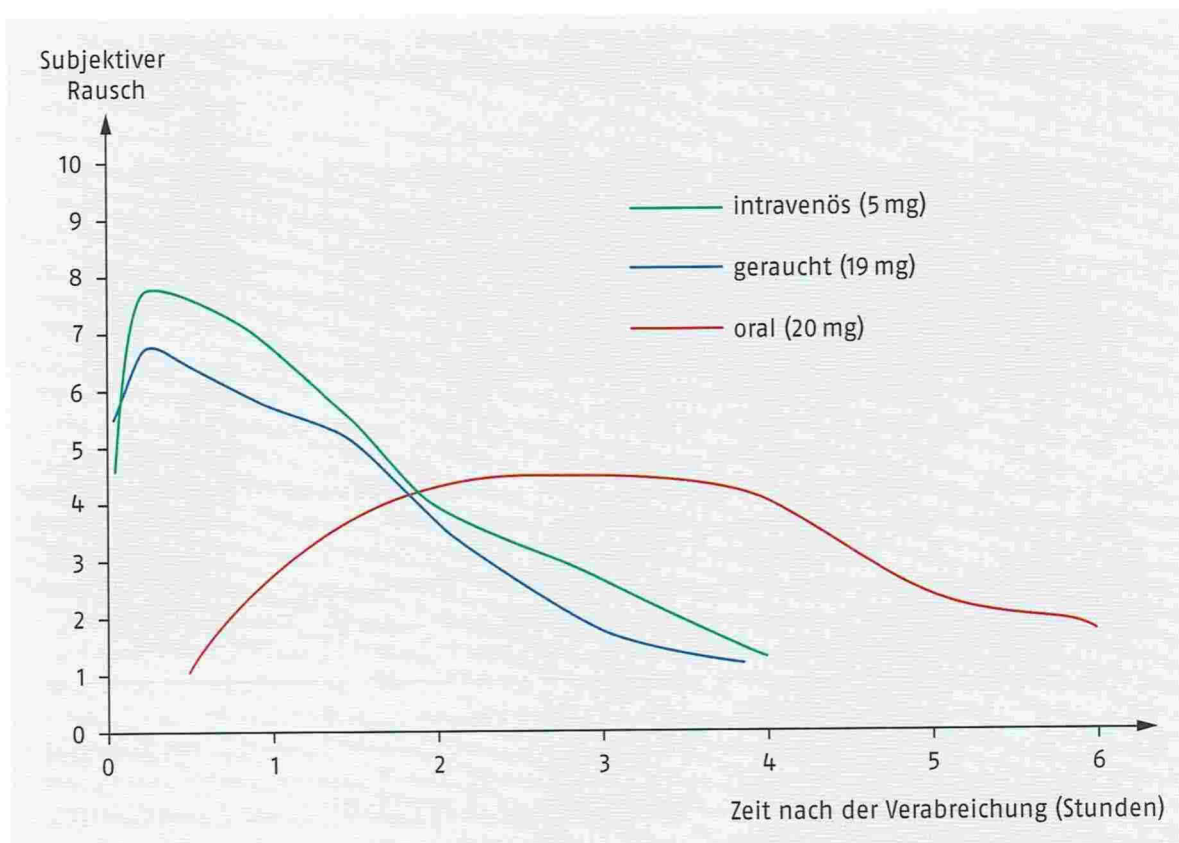
● Abb. 3.2 Übersicht über die Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von THC. Nach Brenneisen 2004

■ Tab. 3.2 Charakteristika der Pharmakokinetik von THC in Abhängigkeit von der Applikation (inhalativ vs. oral)

Parameter	Inhalative Einnahme (Rauchen, Verdampfen mittels Vaporisator)	Orale Einnahme (Dronabinol, Sativex®, orale Zubereitung von Cannabisblüten)
Wirkungseintritt	Innerhalb von Sekunden und Minuten	Nach 30–90 Minuten
Maximale Wirkung	Nach etwa 20 Minuten	Nach 2–4 Stunden
Dauer der Wirkung	2–3 Stunden, je nach gemessenem Parameter auch länger	4–8 Stunden, je nach gemessenem Parameter und Dosis auch länger
Maximale Konzentration im Blutserum	50–300 ng/ml	1–15 ng/ml
Zeitpunkt der maximalen Blutserumkonzentration	3–8 Minuten	Eine bis mehrere Stunden
Bioverfügbarkeit	15–35 %	3–12 %
First-Pass-Effekt in der Leber	Nein	Ja
Bildung von 11-Hydroxy-THC	Gering	Etwa so hohe Konzentrationen im Blutserum wie THC



● Abb. 3.3 Plasmakonzentrationen von THC von 6 Krebspatienten nach Einnahme von 15 mg oralem THC. Grotenhermen 2003, nach Frytak et al



● Abb. 3.4 Zeitlicher Verlauf der subjektiven Wirkungen nach 3 Formen der Einnahme. Die Probanden haben die Stärke des „Highs“ auf einer Skala von 0–10 beurteilt. Grotenhermen 2003, nach Hollister et al 1981 und Ohlsson et al 1980

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend als THC-COOH, zu etwa einem Drittel renal und zu zwei Drittel enteral, sodass die Ausscheidung durch eine Nierenschädigung nicht relevant beeinflusst ist (● Abb. 3.2).

3.4 Verabreichung und Decarboxylierung von Cannabinoiden

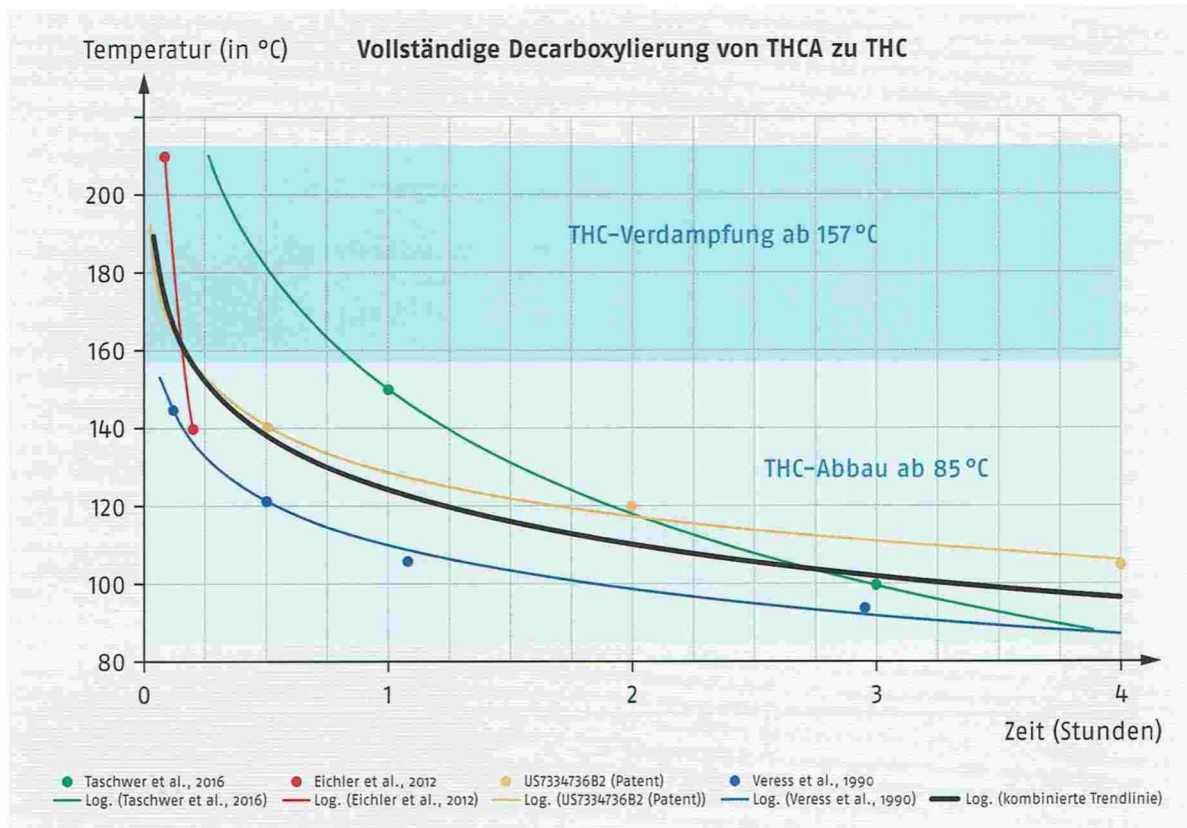
■ **MERKE** In unverarbeiteten Cannabisblüten liegen die Cannabinoide überwiegend als Carboxylsäuren vor – in unseren Breiten zu mehr als 90 %. Zur Umwandlung der THC-Carboxylsäuren (THCA) in das phenolische THC eignet sich vor allem die Erhitzung des Pflanzenmaterials. Je höher die Temperaturen, desto kürzer ist der Zeitraum für eine optimale Decarboxylierung.

Findet keine ausreichende Erhitzung statt, so ist die Decarboxylierung, also die Abspaltung von CO_2 , unvollständig. Wird zu lange bei hohen Temperaturen erhitzt, dann werden Cannabinoide weiter zu unwirksamen Substanzen oxidiert. Um optimale Ergebnisse zu erzielen, müssen Temperatur und Zeit der Erhitzung gut

gewählt werden (● Abb. 3.5). Brenneisen und Kollegen von der Universität Bern stellten eine Untersuchung zur Decarboxylierung von THC und CBD bei der Inhalation von Cannabisblüten unter Verwendung verschiedener Verdampfer (Vaporisatoren) vor. Bei einer Temperatur von 210°C wurden beide Substanzen innerhalb weniger Sekunden zu mehr als 98 % decarboxyliert.

Nach einer Untersuchung an der Universität von Mississippi aus dem Jahr 2016 wurde bei einer Temperatur von 100°C eine vollständige Decarboxylierung frühestens nach 60 Minuten, bei 110°C frühestens nach 30 Minuten, bei 130°C frühestens nach 9 Minuten und bei 145°C frühestens nach 6 Minuten erzielt.

Grundsätzlich gibt es drei mögliche Fehlerquellen bei der Decarboxylierung von Cannabinoiden. Neben einer zu kurzen Erhitzung mit unvollständiger Decarboxylierung und zu langer Erhitzung mit Oxidation der Cannabinoide zu unwirksamen Produkten besteht die Möglichkeit, dass Cannabinoide ungewollt verdampfen und sich verflüchtigen. Die Verdampfung von THC beginnt bei 157°C . So wurde in einer Untersuchung die höchste Konzentration von phenolischem THC bei einer Temperatur von 145°C nach 7 Minuten erzielt, nach 40-minütiger Erhitzung auf diese Temperatur war jedoch die Hälfte des phenolischen THC weiter abgebaut.



○ **Abb. 3.5** Grafik zu verschiedenen Experimenten zur vollständigen Decarboxylierung von THC in Abhängigkeit von Zeit und Temperatur. Die dicke schwarze Linie stellt eine Kombination der einzelnen Untersuchungen dar. Nach European Industrial Hemp Association (EIHA)

3.4.1 Inhalative Anwendung von Cannabisblüten

Beim Rauchen einer Cannabiszigarette entstehen im Bereich der Glut Temperaturen zwischen 500 und 800 °C. Diese Temperaturen reichen aus, um innerhalb kürzester Zeit eine vollständige Decarboxylierung zu erzielen. Bei der Verwendung eines Verdampfers (Vaporisator) sollte darauf geachtet werden, dass die Temperatur nicht zu niedrig eingestellt wird. Bei 210 °C reichen wenige Sekunden, um eine gute Decarboxylierung zu erzielen. Bei geringeren Temperaturen muss man davon ausgehen, dass die Umwandlung unvollständig ist. Zudem wird CBD erst bei Temperaturen von 160–180 °C verdampft.

3.4.2 Orale Anwendung von Cannabisblüten

Einige Möglichkeiten für orale Zubereitungen aus Cannabisblüten werden beispielhaft in ▶ Kap. 6.9.4 vorgestellt, darunter die auch von der Bundesopiumstelle empfohlene Teezubereitung, die unkompliziert durch eine vorherige Decarboxylierung optimiert werden kann.

Literatur

- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *The Lancet Neurology*; 2(5):291, 2003
- Brenneisen R. Pharmakokinetik. In: Grotenhermen F (Hrsg.). Cannabis und Cannabinoide: Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial. 2. Aufl., Verlag Hans Huber, Göttingen 2004
- De Meijer EPM, Bagatta M, Carboni A, Crucitti P, Moliterni VMC, Ranalli P, Mandolino G. The inheritance of chemical phenotype of Cannabis sativa L. *Genetics*; 163: 335–346, Januar 2003
- Eichler M, Spinedi L, Unfer-Grauwiler S, Bodmer M, Surber C, Luedi M, Drewe J. Heat exposure of Cannabis sativa extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects. *Planta Med*; 78(7):686–691, 2012
- Frytak S, Moertel CG, Rubin J. Metabolic studies of delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer patients. *Cancer Treat Rep*; 68(12):1427–1431, 1984
- Grotenhermen F. Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids. *J Cannabis Ther*; 3(1):3–51, 2003
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokin*; 42(4):327–360, 2003

- Hu SS, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handbook of Experimental Pharmacology*; 231:59, 2015
- Hazekamp A, Fischeidick JT. Cannabis – From cultivar to chemovar. *Drug Test. Anal.* 4(7–8): 660–667; DOI: 10.1002/dta.407 Epub, 24. Feb 2012
- 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*; 95(6):1308–1317, 2006
- Hazekamp A, Tejkalová K, Papadimitriou S. Cannabis: From cultivar to chemovar II: A metabolomics approach to cannabis classification, Cannabis and Cannabidiol Research, Vol 1.1; S.202–215, DOI: 10.1089/can.2016.0017, 2016
- Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variations in Cannabis (Cannabaceae). *American Journal of Botany*; 91(6):966–975, 2004
- Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S. Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol*; 21(8–9 Suppl):171S–177S, 1981
- Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). *J Anal Toxicol*; 16(5):283–290, 1992
- Huestis MA, Elsohly M, Nebro W, Barnes A, Gustafson RA, Smith ML. Estimating time of last oral ingestion of cannabis from plasma THC and THCCOOH concentrations. *Ther Drug Monit*; 28(4):540–544, 2006
- Lanz C, Mattsson J, Soydaner U, Brenneisen R. Medicinal Cannabis: In Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS One*; 11(1):e0147286, 2016
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. www.sciencedirect.com/science/journal/01656147; 36(5):277, 2015
- Manno JE, Manno BR, Kemp PM, Alford DD, Abukhalaf IK, McWilliams ME, Hagaman FN, Fitzgerald MJ. Temporal indication of marijuana use can be estimated from plasma and urine concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. *J Anal Toxicol*; 25(7):538–549, 2001
- Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. www.annualreviews.org/journal/psych; 64: 21, 2013
- Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*; 28(3):409–16, 1980
- Patent US 20120046352 A1, GW Pharmaceuticals. Controlled cannabis decarboxylation
- Russo EA. History of Cannabis and its preparations in saga, science and sobriquet, Review. *Chemistry and Biodiversity*; Vol 4, 1614–1648, 2007
- Russo EA. Review: Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*; 163:1344–1364, 2011
- Taschwer M, Schmid MG. Determination of the relative percentage distribution of THCA and $\Delta(9)$ -THC in herbal cannabis seized in Austria – Impact of different storage temperatures on stability. 1. *Forensic Sci Int*; 254:167–171, 2015
- Turner CE, ElSohly MA, Boeren EG. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *Journal of Natural Products*; Vol 43, No 2, Mar–April 1980
- Veress T, Szanto JI, Leisztner L. Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation: I. Study of the decarboxylation process in open reactors. *J Chromatography*; 520:339–347, 1990
- Wang M, Wang Y-H, Avula B, Radwan MM, Wanas AS, van Antwerp J, Parcher JF, ElSohly MA, Khan IA. Cannabis and Cannabinoid Research. Vol 1(1): 262–271, doi:10.1089/can.2016.0020, Dec 2016
- www.hashmuseum.com/de/die-pflanze/cannabisgattungen (Zugriff 09.01.2017)
- www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Cannabis (Zugriff 09.01.2017)

4 Einsatzgebiete für Cannabis und Cannabinoide

Das therapeutisch nutzbare Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden ist klinisch evident, aber noch weitestgehend unerforscht. Patienten, die in den Jahren 2007–2016 eine Ausnahmeerlaubnis von der Bundesopiumstelle für eine ärztlich begleitete Selbsttherapie mit Cannabisblüten erhielten, litten an mehr als 50 verschiedenen Erkrankungen bzw. Symptomen und verdeutlichen dies.

■ **MERKE** Das breite therapeutische Potenzial cannabisbasierter Medikamente beruht auf der Modulation des Endocannabinoidsystems, das alle anderen Neurotransmitter moduliert. Etablierte Indikationen sind: Chronische Schmerzen, Spastik bei MS, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen.

- Übelkeit und Erbrechen: Krebs-Chemotherapie, HIV/Aids, Hepatitis C, Schwangerschaftserbrechen, Übelkeit im Rahmen der Migräne,
- Appetitlosigkeit und Kachexie: HIV/Aids, fortgeschrittene Krebserkrankung, Hepatitis C,
- Spastik, Spasmen, Muskelverhärtung: multiple Sklerose, Querschnittslähmung, Spastik nach Schlaganfall, Spannungskopfschmerz, Wirbelsäulensyndrome,
- hyperkinetische Bewegungsstörungen: Tourette-Syndrom, Dystonie (spastischer Schiefhals oder Blepharospasmus, etc.), Levodopa-induzierte Dyskinesien, tardive Dyskinesien, essenzieller Tremor, Morbus Parkinson,
- Schmerzen: Migräne, Clusterkopfschmerz, Phantomschmerzen, Neuralgien, Menstruationsbeschwerden, Parästhesien bei Diabetes mellitus oder Aids, Hyperalgesie, Schmerzen bei hypertoner Muskulatur und Spasmen, Arthrose, Arthritis, Colitis ulzerosa, Restless-Legs-Syndrom, Fibromyalgie,
- Allergien: allergisch bedingtes Asthma, Heuschnupfen,
- Pruritus: Juckreiz bei Lebererkrankungen, Neurodermitis,
- chronisch-entzündliche Erkrankungen: Asthma, Arthritis, Colitis ulzerosa, Morbus Crohn, Neurodermitis, Morbus Bechterew, Psoriasis,

- psychische Erkrankungen: Depressionen, Angststörungen, bipolare Störungen, posttraumatische Belastungsstörung, AD(H)S (Aufmerksamkeit-Defizit-Syndrom mit und ohne Hyperaktivität), Impotenz, Abhängigkeit von Alkohol, Opiaten und Benzodiazepinen, Insomnie, Autismus, verwirrtes Verhalten bei Morbus Alzheimer,
- Überproduktion von Magensäure: Gastritis, Reflux,
- erhöhter Augeninnendruck: Glaukom,
- Hören: Tinnitus,
- Weitung der Bronchien: Asthma, COPD,
- Epilepsie,
- Singultus,
- Hauterkrankungen: Neurodermitis, Psoriasis (Schuppenflechte), Akne inversa, Hyperhidrosis,
- Colon irritabile.

4.1 Etablierte Indikationen für cannabisbasierte Medikamente

Etablierte Indikationen für cannabisbasierte Medikamente sind:

- Übelkeit und Erbrechen bei Krebs-Chemotherapie,
- Appetitlosigkeit und Kachexie bei Krebs- oder HIV/Aids-Patienten,
- neuropathische und chronische Schmerzen und
- Spastik bei multipler Sklerose.

Es wurde nur eine geringe Zahl kontrollierter Studien bei anderen Indikationen durchgeführt (■ Tab.4.1), darunter Tremor, Harnblasendysfunktion bei multipler Sklerose, Querschnittslähmung, Tourette-Syndrom, Glaukom, Dystonie, Reizdarm, Morbus Crohn, COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) und Morbus Parkinson.

■ **Tab. 4.1** Anzahl kontrollierter klinischer Studien mit Medikamenten auf Cannabisbasis zwischen 1975 und 2015. Tabelle aus dem Englischen übersetzt aus: Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. Critical Review in Plant Sciences 2017, im Druck

Indikation	Zahl der gefundenen Studien	Gesamtzahl der Patienten
Übelkeit und Erbrechen aufgrund Krebs-Chemotherapie oder Strahlentherapie	33	1581
Appetit und chemosensorische Wahrnehmung bei Krebs- oder HIV/Aids-Patienten	10	973
Neuropathische oder chronische Schmerzen	35	2046
Experimentelle oder akute Schmerzen	11	387
Spastik bei multipler Sklerose	14	1740
Tremor bei multipler Sklerose	2	22
Blasendysfunktion bei multipler Sklerose	2	765
Fortschreiten der Erkrankung, Entzündung und kognitive Leistungsfähigkeit bei multipler Sklerose	3	610
Querschnittslähmung	3	10
Tourette-Syndrom	2	36
Epilepsie	1	15
Glaukom	3	32
Dystonie	1	15
Intestinale Dysfunktion und Reizdarm	5	215
Morbus Crohn	1	21
Atemwegserkrankungen	1	9
Cannabisabhängigkeit	2	207
Angst und posttraumatische Belastungsstörung	4	104
Schizophrenie	2	55
Morbus Parkinson	3	47
Demenz	1	50
Wechselwirkungen zwischen Cannabinoiden	2	58
Gesamt¹	140¹	Ca. 8000²

¹ Die Studie von Wade et al. (2003) taucht in zwei Tabellen auf, sodass die Summierung aller Studien in den Tabellen 1–23 im Artikel (hier nicht dargestellt) von 141 höher als die Summe der durchgeführten kontrollierten Studien (n = 140) ist.

² Die Summe aller Teilnehmer in den Studien (n = 8886) ist höher als die reale Zahl der Teilnehmer, weil einige Studien mit den gleichen Teilnehmern durchgeführt wurden. So verwendete die Studie von Freeman et al. (2006) die gleiche Studienpopulation wie die von Zajicek et al. (2003). Literatur im Originalartikel

4.1.1 Übelkeit und Erbrechen bei Krebs-Chemotherapie

Während der vergangenen 40 Jahre, jedoch vor allem in den 1970er und 1980er Jahren wurden 33 kontrollierte Studien mit insgesamt 1525 Teilnehmern durchgeführt, um den möglichen Nutzen von Cannabinoiden bei der

Linderung von Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie verbunden sind, zu untersuchen. Eine dieser Studien mit 61 Teilnehmern wurde am Bethesda Memorial Hospital in Boynton Beach (USA) durchgeführt. Sie zeigte, dass THC so wirksam wie das etablierte antiemetische Medikament Ondansetron bei der

Behandlung einer verzögerten Übelkeit mit Erbrechen durch eine Chemotherapie war. Es ist bemerkenswert, dass die Intensität von Übelkeit und Erbrechen bei den mit THC behandelten Patienten am geringsten war.

4.1.2 Appetitlosigkeit und Kachexie bei Krebs- oder HIV/Aids-Patienten

Bisher wurden zehn kontrollierte Studien mit einer Gesamtzahl von 973 Patienten durchgeführt, in denen die Wirkungen von cannabisbasierten Medikamenten auf Appetitlosigkeit und Kachexie bei Krebs- oder HIV- bzw. Aids-Patienten untersucht wurden. Mit THC (Dronabinol) behandelte Krebspatienten gaben eine signifikant verbesserte chemosensorische Wahrnehmung und einen besseren Geschmack der Nahrung an. Der Appetit vor den Mahlzeiten und die Menge der als Proteine konsumierten Kalorien nahmen im Vergleich zum Placebo zu. Zudem berichteten mit dem Verum behandelte Patienten von einer besseren Schlafqualität und Entspannung.

Bei erfahrenen HIV-positiven-Cannabiskonsumern mit klinisch signifikantem Verlust von Muskelmasse bewirkten sowohl Dronabinol (in akuten Dosen, die mindestens 4–8-mal so hoch sind wie die aktuellen Empfehlungen), als auch Marihuana eine substantielle und vergleichbare Zunahme der Nahrungsaufnahme ohne Verursachung von Nebenwirkungen.

4.1.3 Neuropathische und chronische Schmerzen

In 35 kontrollierten Studien mit insgesamt 2046 Patienten wurden die Wirkungen von cannabisbasierten Medikamenten bei der Behandlung neuropathischer und chronischer Schmerzen untersucht. Bei Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen konnte demonstriert werden, dass der Cannabisextrakt Sativex® klinisch relevante Verbesserungen bei der Schmerzintensität und der Schlafqualität verursachen kann. In diese Studie an der Universität von Glasgow (Großbritannien) wurden insgesamt 246 Patienten aufgenommen. Sie erhielten zufällig verteilt entweder Sativex® (n=128) oder ein Placebo (n=118) zusätzlich zur bisherigen Schmerzmedikation. Verglichen mit der Placebo-Gruppe gab es einen höheren Prozentsatz an Patienten mit einer Verbesserung der Schmerzintensität um mehr als 30 % auf einer numerischen Skala von 0–10.

4.1.4 Spastik bei multipler Sklerose

Bisher wurden 14 kontrollierte Studien mit 1740 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei der Behandlung der Spastik bei Patienten mit multipler Sklerose zu untersuchen. Die Wirkungen von Sativex® wurden in einer Multicenterstudie in mehreren europäischen Ländern bei Pati-

enten mit sonst behandlungsrefraktärer Spastik untersucht. Die Studie bestand aus zwei Phasen. Zunächst nahmen alle 572 Teilnehmer an einer einfachblinden 4-wöchigen Studienphase teil, in der sie Sativex® erhielten. An der folgenden doppelblinden randomisierten 12-wöchigen Phase nahmen nur die 241 Patienten teil, die in der ersten Phase eine Verbesserung der Spastik von mindestens 20 % erlebt hatten sowie die Nebenwirkungen der Medikation tolerierten. In der ITT-Analyse (intention-to-treat) fand sich ein hochsignifikanter Unterschied zu Gunsten von Cannabis hinsichtlich der Reduzierung der Spastik. Zudem bewirkte Sativex® eine signifikante Besserung der Spasmenhäufigkeit, des Schlafes sowie des allgemeinen Eindrucks der Veränderung, sowohl in der Beurteilung durch die Patienten als auch durch die Ärzte.

In einer weiteren placebokontrollierten Cross-Over-Studie von der Universität von Kalifornien in San Diego (USA) mit 30 Erwachsenen MS-Patienten wurde gezeigt, dass gerauchtes Cannabis wirksam bei der Behandlung der Spastik ist. Die Teilnehmer wurden randomisiert entweder der Interventionsgruppe, in der sie drei Tage lang einmal täglich Cannabis rauchten, oder der Kontrollgruppe, in der sie identische Placebozigaretten rauchten, zugeordnet. Nach einem 11-tägigen Intervall wechselten die Teilnehmer zur anderen Gruppe. Die Behandlung mit gerauchtem Cannabis führte im Vergleich zum Placebo zu einer stärkeren Reduzierung des mit der modifizierten Ashworth-Skala gemessenen Muskeltonus um durchschnittlich 2,74 Punkte. Zusätzlich führte die Behandlung im Vergleich zum Placebo zu einer 5,28 Punkte stärkeren Reduzierung der Schmerzen auf einer visuellen Analogskala von 0–10. Cannabis wurde im Allgemeinen gut vertragen und hatte nur geringe negative Auswirkungen auf Aufmerksamkeit und Konzentration.

4.2 Das therapeutische Potenzial von Cannabidiol

Cannabidiol ist das häufigste Cannabinoid im Faserhanf und in Drogenhanfsorten oft das zweithäufigste Cannabinoid nach THC. CBD verursacht keine cannabisbistischen psychischen Wirkungen.

Für Cannabidiol kommen unter anderem folgende medizinische Einsatzgebiete in Frage:

- Epilepsie: insbesondere bestimmte genetisch bedingte Formen der Epilepsie, wie Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom,
- Angststörungen,
- Depressionen,
- schizophrene Psychosen,

- Entzündungen und entzündlich bedingte Schmerzen,
- Bewegungsstörungen: Dystonie, Dyskinesie,
- Abhängigkeit von THC, Nikotin und Opiaten,
- Übelkeit und Erbrechen.

Es wurden bisher nur wenige kontrollierte klinische Studien durchgeführt. Eine Befragung von 102 Patienten aus den Niederlanden, die drei verschiedene Cannabissorten aus Apotheken für medizinische Zwecke verwendeten, ergab, dass sich die pharmakologischen Wirkungen in Abhängigkeit vom Verhältnis von THC und CBD unterscheiden. Dies entspricht auch den Erfahrungen aus persönlichen Gesprächen mit Patienten. Hinsichtlich der verschiedenen Wirkungen vermuten die Autoren der Studie, dass „CBD eine modulatorische Wirkung auf einige der gut bekannten subjektiven unerwünschten Wirkungen von THC hat, wie Angst und depressive Stimmung“.

4.2.1 Schizophrenie

Die erste kontrollierte klinische Studie wurde an der Universität Köln mit 42 Patienten mit akuter Schizophrenie durchgeführt. Sie zeigte, dass CBD psychopathologische Symptome im Vergleich zum Ausgangszustand deutlich reduziert. In einer Doppelblindstudie erhielt die Hälfte der Patienten vier Wochen lang täglich 800 mg orales CBD, auf vier Gaben verteilt, und die andere Hälfte das Standardmedikament Amisulprid. Beide Behandlungsmethoden waren sicher und führten zu einer deutlichen Besserung, aber CBD zeigte erheblich weniger Nebenwirkungen als Amisulprid.

4.2.2 Epilepsie

Im Jahr 2016 berichtete GW Pharmaceuticals von der erfolgreichen Testung seines CBD-Extrakts Epidiolex® in Placebo-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien. Bei 120 Patienten, die am Dravet-Syndrom (einer seltenen, schweren Epilepsieform im Kindesalter) litten, konnte eine mediane Reduzierung der monatlichen Krampfanfälle um 39 % erzielt werden, verglichen mit einer Reduzierung um 13 % bei den mit dem Placebo behandelten Teilnehmern. Die CBD-Dosen lagen in den bisherigen Studien im Allgemeinen zwischen 5 und 20 mg/kg Körpergewicht.

4.3 Das Cannabis-Dilemma

In den vergangenen Jahrzehnten behandelten die Gesundheitsbehörden in den meisten Ländern Cannabis und einzelne Cannabinoide zunächst wie neu entdeckte Medikamente, ohne ihre lange Geschichte der therapeutischen Verwendung zu berücksichtigen.

Daher müssen Cannabiszubereitungen, die von pharmazeutischen Unternehmen entwickelt werden, strenge und teure Zulassungsverfahren durchlaufen, so wie dies für völlig neue Moleküle aus den Labors pharmazeutischer Unternehmen verlangt wird. Gegenwärtig ist die Gesellschaft daher mit einer Situation konfrontiert, die als ein „Cannabisdilemma“ bezeichnet werden kann.

Einerseits profitieren Patienten, die an vielen unterschiedlichen Erkrankungen leiden, nach ihren Erfahrungen und denen ihrer behandelnden Ärzte häufig in beeindruckender Weise von cannabisbasierten Medikamenten.

Andererseits gibt es nur für wenige dieser Indikationen einen zuverlässigen Wirksamkeitsnachweis auf der Basis randomisierter, kontrollierter klinischer Studien, die mehrere Hundert Patienten einschließen (■ Tab. 4.1). Für die meisten möglichen medizinischen Einsatzgebiete ist die wissenschaftliche Datenlage schwach, da bisher nur kleine klinische Studien und eventuell sogar nur Kasuistiken publiziert wurden.

Heute suchen Ärzte und Gesetzgeber in verschiedenen Ländern nach einem sinnvollen Umgang mit diesem Dilemma, der einerseits die ständig wachsenden Erkenntnisse zur medizinischen Verwendung von cannabisbasierten Medikamenten, jedoch auch den gegenwärtigen Mangel an Erkenntnissen in vielen Bereichen berücksichtigt. Es gibt ein zunehmendes Bewusstsein dafür, dass schwer kranken und sonst therapieresistenten Patienten eine wirksame Therapie mit Cannabinoiden nicht vorenthalten werden darf, auch wenn diese nicht arzneimittelrechtlich zugelassen sind bzw. für entsprechende Indikationen keine für eine Zulassung ausreichenden Daten vorliegen. In Deutschland hat das Bundesverwaltungsgericht im Jahr 2005 (BVerwG 3 C 17.04) diesen Aspekt auch juristisch begründet: „In das Recht auf körperliche Unversehrtheit kann nicht nur dadurch eingegriffen werden, dass staatliche Organe selbst eine Körperverletzung vornehmen oder durch ihr Handeln Schmerzen zufügen. Der Schutzbereich des Grundrechts ist vielmehr auch berührt, wenn der Staat Maßnahmen ergreift, die verhindern, dass eine Krankheit geheilt oder wenigstens gemildert werden kann und wenn dadurch körperliche Leiden ohne Not fortgesetzt und aufrechterhalten werden.“

Im Gegensatz zu anderen Molekülen, die als Medikamente Verwendung finden, sind Cannabinoide wie THC nicht nur bei einer begrenzten Zahl von Erkrankungen wirksam, sondern scheinen ein einzigartiges und ungewöhnlich breites therapeutisches Potenzial zu besitzen. Um das vollständige therapeutische Spektrum von Cannabis und Cannabinoiden zu erforschen, müssten große klinische Studien bei vielen verschiedenen Erkrankungen durchgeführt werden (nach derzeitigen Schätzungen bei mehr als 50 verschiedenen Erkrankun-

gen bzw. Krankheitssymptomen) und nicht nur bei 2, 3 oder 4 Indikationen, wie dies für die meisten anderen Medikamente der Fall ist. Daher wäre ein enormer Aufwand an Zeit und Geld erforderlich, um die Wirksamkeit von cannabisbasierten Medikamenten in allen bisher vorgeschlagenen Indikationen abschätzen zu können, und um den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin Rechnung zu tragen.

Literatur

- Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, MacDonald N, Baracos VE, Wismer WV. Deltatetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Annals of Oncology*; 22(9): 2086, 2011
- Brunt TM, van Genugten M, Höner-Snoeken K, van de Velde MJ, Niesink RJ. Therapeutic satisfaction and subjective effects of different strains of pharmaceutical-grade cannabis. *J Clin Psychopharmacol*; 34(3):344–349, 2014
- Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, Gouaux B. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *www.cmaj.ca*; 184(10):1143, 2012
- Grotenhermen F, Berger M, Gebhardt K. Cannabidiol CBD. 2. Aufl., Nachtschatten Verlag, Solothurn 2016
- Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences*; im Druck (2017)
- Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers, Caloric intake, mood, and sleep. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*; 45(5):545, 2007
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*; 2:e94, 2012
- Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 240(1):1–4, 1990
- Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, Baranowski V. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current Medical Research and Opinion*; 23(3):533, 2007
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P. Sativex Spasticity Study Group, A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*; 18(9):1122, 2011
- Pertwee R. *Handbook of Cannabis*, Oxford University Press, 2014
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*; 313(24):2456, 2015
- Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, Ehler E. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*; 18(7):999, 2014
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *Journal of Pain*; 14(2):136, 2013

5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Cannabis wirkt nicht spezifisch. Die in dem einen Fall erwünschte Wirkung kann in dem anderen Fall unerwünscht sein, wie beispielsweise Sedierung, Steigerung des Appetits und Relaxierung der Muskulatur. Vor allem in Fällen, in denen nur durch vergleichsweise hohe Dosen der gewünschte Effekt erzielt werden kann, muss erst durch Ausprobieren ein individuell annehmbarer Kompromiss zwischen unerwünschten und erwünschten Wirkungen gesucht werden.

Eine heute weit akzeptierte Meinung zum Nebenwirkungspotenzial von Cannabis wird in dem Bericht des Medizininstituts der USA von 1999 zur medizinischen Verwendung von Marihuana in folgender Weise wiedergegeben: „Marihuana ist keine vollständig gutartige Substanz. Es ist eine starke Droge mit einer Vielzahl von Effekten. Allerdings bewegen sich die unerwünschten Effekte einer Marihuanaverwendung mit Ausnahme der Schäden, die mit dem Rauchen verbunden sind, innerhalb der Effekte, die bei anderen Medikamenten toleriert werden.“ Cannabis ist also weder besonders gefährlich, noch völlig harmlos.

Der größte Vorteil von Cannabis als Medikament ist seine ungewöhnliche Sicherheit. Das Verhältnis von tödlicher zu wirksamer Dosis beträgt nach Schätzungen anhand von Tierversuchsdaten bei oraler Aufnahme 20000 zu 1, mindestens jedoch 1000 zu 1. Wegen der Wirkungen auf das Herzkreislaufsystem, wie Steigerung der Herzfrequenz und eventuell Blutdruckabfall, sollte der Einsatz von cannabisbasierten Medikamenten bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vorsichtig erfolgen.

Cannabis hat den Vorteil, keine physiologischen Funktionen zu stören oder innere Organe zu schädigen, wenn es in therapeutischer Dosierung eingenommen wird. Dies bedeutet: Wer Cannabisprodukte akut verträgt, braucht auch nach langjähriger medikamentöser Einnahme keine gesundheitlichen Schäden, beispielsweise an Magen, Gehirn, Leber oder Nieren zu fürchten.

5.1 Allgemeine Gefährlichkeit von Cannabis

Die langfristig gute Verträglichkeit von Cannabis verdeutlicht eine experimentelle Studie. Anfang der neunziger Jahre verabreichten amerikanische Wissenschaftler Ratten zwei Jahre lang täglich 15–50 mg THC pro Kilogramm Körpergewicht. Am Ende des Untersuchungszeitraums lag die Überlebensrate bei den mit THC behandelten Tieren mit etwa 60–70 % deutlich über jener der unbehandelten Tiere mit 45 %. Die höhere Überlebensrate in der THC-Gruppe wurde vor allem auf ihre geringere Krebsrate zurückgeführt.

In epidemiologischen Studien konnte bisher kein Zusammenhang zwischen starkem Cannabiskonsum und der Sterblichkeit ermittelt werden. Danach leben starke Cannabiskonsumanten weder länger noch kürzer als andere Menschen. Cannabiskonsumanten wiesen einer australischen Studie zufolge einen besseren Gesundheitszustand auf als Tabakraucher.

5.2 Akute Nebenwirkungen von cannabisbasierten Medikamenten

Akute Cannabiswirkungen betreffen vor allem das psychische Erleben und die geistige Leistungsfähigkeit. Körperliche Wirkungen betreffen vor allem das Herzkreislaufsystem.

5.2.1 Psychische Wirkungen und psychomotorische Leistungsfähigkeit

Cannabis wird von gesunden Konsumenten vor allem wegen seiner angenehmen psychischen Wirkungen konsumiert. Der Cannabisrausch wird im Allgemeinen als entspannendes Erlebnis beschrieben, bei dem ein leicht euphorisches Hochgefühl („High“), gesteigertes Wohlbefinden, traumähnliche Zustände, Veränderungen der Zeitwahrnehmung mit Dehnung der Zeit, assoziatives Denken mit Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, und eine Intensivierung normaler sinnlicher Ein-

drücke auftreten. Nicht selten jedoch, vor allem bei höheren THC-Dosen, können auch unangenehme Wirkungen wie Angst und Unruhe empfunden werden, die sich gelegentlich bis zur Panik steigern können. Phasen gesteigerten Wohlbefindens können mit unangenehmen Phasen wechseln. Einige Konsumenten berichten, dass Cannabis sie müde und schläfrig macht, während dies bei anderen nicht der Fall ist. Oft ist dieser Effekt von der verwendeten Sorte abhängig.

Cannabis und THC beeinträchtigen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Reaktionsfähigkeit, Feinmotorik und Bewegungskoordination, sodass die Fähigkeit zur Bewältigung motorischer Aufgaben, wie etwa das Führen eines Fahrzeuges, und von Aufgaben, die eine große Denkleistung erfordern, reduziert sein kann, insbesondere zu Beginn einer Therapie oder bei Änderungen der Dosierung.

In einigen Fällen kann Cannabis aber auch die psychomotorische Leistungsfähigkeit verbessern. So stellen Ärzte der Ludwig-Maximilians-Universität in München den Fall eines 42-jährigen LKW-Fahrers mit Tourette-Syndrom vor. Er litt an einer Vielzahl von Tics und wiederholtem Aufstehen und Hinsetzen. Alle üblichen Medikamente für Tic-Störungen hatten sich als unwirksam erwiesen. Nach einer zweiwöchigen Behandlung mit ansteigenden THC-Dosen (bis zu 15 mg täglich) waren die Tics erheblich reduziert. Da der Patient täglich am Straßenverkehr teilnehmen können muss, wurde seine Fahrtüchtigkeit mit computergestützten Tests nach den deutschen Richtlinien für die Verkehrssicherheit untersucht. Sowohl in der medikamentenfreien Phase, als auch unter der Therapie mit THC erreichte er die Kriterien nach den deutschen Vorschriften in allen untersuchten Bereichen (visuelle Wahrnehmung, Reaktionszeit, Konzentration und Stress-Toleranz). Im Vergleich mit der medikamentenfreien Phase gab es unter der Behandlung mit THC eine deutliche Verbesserung der Konzentration und der visuellen Wahrnehmung. Ähnliche Beobachtungen gibt es bei Patienten mit ADHS, die Cannabis therapeutisch verwenden.

5.2.2 Körperliche Nebenwirkungen

Zu den möglichen akuten körperlichen Nebenwirkungen zählen eine verminderte Speichelproduktion mit trockenem Mund und Rachen, eine Tachykardie, gerötete Augen, eventuell eine Abnahme des Blutdrucks im Stehen. Die Abnahme des Blutdrucks kann zur Schwindelgefühle führen, in seltenen Fällen bis zu Synkope. Die Zunahme der Herzfrequenz und die Veränderungen des Blutdrucks können für Personen, die an einer schweren Herzerkrankung leiden, gefährlich sein.

Die meisten Personen, die Cannabisprodukte aus medizinischen Gründen nehmen, merken von diesen

Wirkungen auf den Kreislauf nichts oder nur wenig, weil sich in den üblicherweise therapeutisch verwendeten Dosen Blutdruck und Puls nur wenig verändern. Gegen die Herzkreislauf-Wirkungen entwickelt sich zudem im Allgemeinen innerhalb weniger Tage eine Toleranz, sodass bei regelmäßiger Einnahme sogar eine Bradykardie auftreten kann. Selten treten Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen auf.

Bei Patienten mit einer nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung, die einen Herzinfarkt überlebt haben, gab es in einer großen amerikanischen Studie mit 3886 Teilnehmern „keine statistisch signifikante Beziehung zwischen Marihuanakonsum und Sterblichkeit“.

■ **MERKE** Akute Nebenwirkungen betreffen vor allem die Psyche und Psychomotorik (Euphorie, Angst, Müdigkeit, reduzierte psychomotorische Leistungsfähigkeit) sowie Herz und Kreislauf (Tachykardie, Blutdruckabfall, Schwindel, Synkope). Cannabis wird im Allgemeinen langfristig gut vertragen.

5.3 Chronische Nebenwirkungen von cannabisbasierten Medikamenten

Es wurde eine Vielzahl von Wirkungen auf das Immunsystem, die Hormone, die Atemwege, auf die Psyche und das Denken beschrieben. Schädliche Wirkungen auf die Atemwege treten nur beim Rauchen von Cannabiszigaretten auf. Die Wirkungen auf das Immunsystem und die Hormone sind gering.

5.3.1 Risiken des Rauchens

Die größte Sorge im Zusammenhang mit möglichen chronischen Schäden eines Cannabiskonsums betrifft nicht die Substanz an sich, sondern eher die heute am meisten verbreitete Einnahmeform wie das Rauchen einer Cannabiszigarette oder -pfeife. Beim Verbrennen von Pflanzenmaterial – seien es nun Tabak, Cannabis oder andere Kräuter – entstehen Verbrennungsprodukte, die die Schleimhäute reizen und schädigen können. So kann sich eventuell ein chronischer Husten oder gar Krebs entwickeln.

Obwohl Cannabisrauch ähnliche Verbrennungsprodukte wie Tabakrauch enthält, sind die Risiken des Cannabisrauchens für die Lunge deutlich geringer als die des Tabakrauchens. Dies zeigt eine Übersicht von Tashkin, Professor an der Universität von Kalifornien in Los Angeles. Danach „implizieren die verfügbaren Daten, verglichen mit den starken pulmonalen Konsequenzen des Tabaks, wesentlich geringere Risiken für pulmonale Komplikationen selbst eines starken, regelmäßigen Marihuanakonsums“. Cannabiskonsum kann

mit einer chronischen Bronchitis assoziiert sein, die aktuelle Studienlage unterstützt aber nicht die These, nach der die gerauchte Droge die Risiken für Krebsarten des Respirationstrakts oder für eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) erhöhen. Eine Ursache für diese unterschiedlichen Wirkungen könnten die entzündungs- und krebshemmenden Eigenschaften des THC und anderer Cannabinoide sein.

5.3.2 Psyche und Denken

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Cannabis beim Konsum in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter, nicht aber in späteren Lebensabschnitten, die Auslösung einer Schizophrenie, beziehungsweise einer schizophrenen Psychose bei entsprechend veranlagten Personen auslösen kann. Möglicherweise ist die Schizophrenie-Häufigkeit durch Cannabiskonsum im Jugendalter verdoppelt. Umstritten ist, ob und in welchem Umfang eine Anzahl psychiatrischer Probleme, wie Depression, Angst, Gleichgültigkeit und Rückzugsverhalten, die bei gewohnheitsmäßigen Cannabiskonsumenten gefunden werden, eine Folge des regelmäßigen Cannabiskonsums ist, oder ob der Cannabiskonsum eher ein Begleitsymptom dieser Probleme ist, beziehungsweise einen individuellen Problemlösungsversuch darstellt.

Selbst starker Cannabiskonsum verursacht bei Erwachsenen keine Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit. Allerdings kann starker Konsum während der Jugendzeit ungünstige Folgen auf die Reifung von Persönlichkeit und das Denken haben. Das sind die wichtigsten Ergebnisse einer Langzeitstudie, die von einem internationalen Forschungsteam in Neuseeland durchgeführt worden war. Die Teilnehmer waren Mitglieder der Dunedin-Studie, eine Studie mit 1037 Personen, die von der Geburt in den Jahren 1972/73 bis zum Alter von 38 Jahren begleitet wurden. Cannabiskonsum wurde bei Befragungen im Alter von 18, 21, 26, 32 und 38 Jahren ermittelt. Neuropsychologische Tests wurden dabei im Alter von 13 Jahren vor Beginn des Cannabiskonsums, und erneut im Alter von 38 Jahren durchgeführt. „Es ist eine so spezielle Studie, dass ich ziemlich sicher bin, dass Cannabis für Gehirne über 18 Jahre sicher, jedoch risikoreich für Gehirne unter 18 Jahre ist“, erklärte Professor Terrie Moffitt von der Klinik für Psychiatrie des King's College in London.

5.4 Cannabiskonsumstörungen

Cannabiskonsumstörungen werden entweder nach ICD-10 (10. Ausgabe der International Classification of Diseases der Weltgesundheitsorganisation), dem DSM-IV (4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of

■ **Tab. 5.1** Kriterien nach ICD-10 (International Classification of Diseases) für das Vorliegen eines Abhängigkeitssyndroms. Abhängigkeit liegt vor, wenn drei der sechs Kriterien während des letzten Jahres vorlagen.

Nr.	Abhängigkeit nach ICD-10
(1)	Starker Wunsch oder Zwang, die Substanz zu konsumieren
(2)	Mangelnde Kontrolle, was Beginn, Beendigung und Menge des Gebrauchs angeht
(3)	körperliches Entzugssyndrom
(4)	Toleranz
5)	Vernachlässigung anderer Interessen und mehr Zeitaufwand für die Beschaffung und den Konsum der Substanz und die Erholung von den Folgen
(6)	Der Substanzgebrauch hält an, obwohl schädliche Folgen eintreten, deren sich der Konsument bewusst ist, z. B. Leberschaden durch Alkohol.

Mental Disorders der Psychiatrischen Gesellschaft oder dem DSM-5 diagnostiziert. Im DSM-5 wurden die Begriffe Cannabisabhängigkeit und Cannabismissbrauch aus dem DSM-IV zu einem Begriff, dem der Cannabiskonsumstörungen mit drei Schweregraden (leicht, moderat, schwer), zusammengefasst.

5.4.1 Cannabisabhängigkeit

Nach den Leitlinien für den ICD-10 müssen mindestens 3 von 6 Merkmalen (■ Tab. 5.1) vorliegen. Das Hauptmerkmal des Abhängigkeitssyndroms nach ICD-10 ist „der starke Wunsch oder Zwang, die Substanz zu konsumieren“. Dieser Wunsch oder Zwang ist allerdings nur dann ein Zeichen für Abhängigkeit, wenn sie nicht medizinisch berechtigt sind, weil sie mit dem Wunsch verbunden sind, Schmerzen, Depressionen oder andere Symptome zu lindern.

5.4.2 Schädlicher Gebrauch von Cannabis nach ICD-10

Ein schädlicher Gebrauch nach ICD-10 ist ein „Muster von Substanzgebrauch, das eine körperliche oder psychische Gesundheitsschädigung bewirkt“. Häufig werde der Substanzkonsum von anderen (wie zum Beispiel den Eltern oder dem Partner) kritisiert und ziehe „negative soziale Folgen nach sich“. Dies sei „jedoch kein Beweis für das Vorliegen eines schädlichen Gebrauchs“. In der Tat hinge die Frage des schädlichen Gebrauchs dann mehr von der Meinung anderer Personen aus dem Umfeld des Konsumenten über Cannabis als von den tatsächlichen Auswirkungen auf den Cannabiskonsumenten ab.

5.4.3 Cannabiskonsumstörungen nach DSM-5

Eine Cannabiskonsumstörung ist nach DSM-5 „ein problematisches Cannabiskonsum-Muster, das zu einer klinisch signifikanten Beeinträchtigung oder Störung führt“ und sich durch mindestens 2 von 11 Symptomen manifestiert, die innerhalb von 12 Monaten aufgetreten sind. Liegen 2–3 Symptome vor, so besteht danach eine leichte Cannabiskonsumstörung, bei mehr Symptomen entsprechend höhere Schweregrade.

■ **MERKE** Man unterscheidet Abhängigkeit und schädlichen Gebrauch nach ICD-10, Abhängigkeit und Missbrauch nach DSM-IV sowie Cannabiskonsumstörungen nach DSM-5.

5.5 Psychosen und Schizophrenie

Es gibt aufgrund der Rolle des Endocannabinoidsystems bei dopaminergen Wirkungen eine gewisse Plausibilität, dass exogene Liganden des CB₁-Rezeptors eine kausale Rolle bei der Entwicklung einer Psychose spielen könnten.

Es gibt Hinweise aus einer Anzahl von Langzeitstudien, die in den vergangenen 15 Jahren publiziert wurden, nach denen Cannabiskonsum mit einem erhöhten Risiko für eine Schizophrenie-Diagnose oder Symptomen einer Psychose assoziiert ist. Eine prospektive vierjährige Studie aus München mit einer Kohorte von 2437 jungen Menschen im Alter zwischen 14 und 24 Jahren mit und ohne Prädisposition für die Entwicklung einer Psychose bestätigte die Annahme, dass Cannabiskonsum bei prädisponierten Personen einen stärkeren Effekt auf die Entwicklung einer Psychose hat. Es gab eine Dosiswirkungsbeziehung mit einer Zunahme des Risikos in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Cannabiskonsums.

In einer Übersicht von sieben Longitudinal-Studien zum Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie berechneten die Untersucher, dass Personen, die jemals Cannabis konsumiert hatten, verglichen mit Personen, die niemals Cannabis verwendeten, ein um 41 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Psychose oder psychotischen Symptomen aufwiesen. Starke Cannabiskonsumisten wiesen ein doppelt so hohes Risiko wie Nichtkonsumenten auf. Die Autoren stellten fest, dass die weiterhin bestehende Unsicherheit hinsichtlich der Frage, ob Cannabis Psychosen verursacht, wahrscheinlich nicht durch weitere Studien eindeutig geklärt werden könne. Es ist aber wahrscheinlich, dass Cannabiskonsum die Entstehung von psychosenahen Erkrankungen bei Personen beschleunigt, die

wegen einer individuellen oder familiären Veranlagung für eine Schizophrenie besonders empfindlich sind.

Es gibt zwei Fallserien, die zeigen, dass Cannabis und THC in einigen Fällen von Schizophrenie, die nicht auf übliche Medikamente ansprechen, nützlich sein kann. Die Autoren nehmen an, dass sich die Ursache der Schizophrenie bei diesen Patienten in Bezug auf ihre Gehirnphysiologie von anderen Patienten mit Schizophrenie, die auf übliche antipsychotische Medikamente ansprechen, unterscheidet. Diese Patienten könnten an einer schwachen bzw. gestörten Funktion des Endocannabinoidsystems im Gehirn leiden.

5.6 Toleranzentwicklung und Entzugssymptome

Menschen können eine Toleranz auf THC-Wirkungen entwickeln, darunter kardiovaskuläre Effekte und Veränderungen des autonomen Nervensystems, Reduzierung des intraokulären Drucks, Schlaf und Schlaf-EEG, psychische Wirkungen und Veränderungen des Verhaltens. In mehreren Studien verabreichten Jones und Benowitz an 120 freiwillige Probanden über einen Zeitraum von 11–21 Tagen tägliche Dosen von 210 mg oralem THC. Die Teilnehmer entwickelten eine Toleranz gegenüber kognitiven und psychomotorischen Beeinträchtigungen sowie dem psychologischen Hochgefühl. Nach einigen Tagen wurde eine erhöhte Herzfrequenz durch eine normale oder verlangsamte Herzfrequenz ersetzt. Es entwickelte sich auch eine Toleranz gegenüber der THC-induzierten orthostatischen Hypotension.

Klinische Langzeitstudien mit THC und Cannabis bei Patienten, die an multipler Sklerose, Spastik und Schmerzen sowie Appetitlosigkeit bei HIV/Aids litten, entwickelten innerhalb von sechs bis zwölf Monaten keine Toleranz gegenüber den medizinischen Wirkungen durch moderate THC-Dosen (im Allgemeinen täglich 5–30 mg).

So wie die Toleranz so sind auch Entzugssymptome dosisabhängig. In einer Studie mit Probanden, die sowohl Cannabis als auch Tabak konsumierten, war die Stärke der Entzugssymptome durch das Absetzen von Cannabis allein und durch das Absetzen von Tabak allein von vergleichbarer Stärke.

In einer Studie von Haney et al. (1999) erhöhte die Abstinenz von THC die Selbsteinschätzung für „ängstlich“, „depressiv“ und „reizbar“, und sie reduzierte die Quantität und Qualität des Schlafes sowie die Nahrungsaufnahme. In den Studien von Jones und Benowitz erlebten die meisten Teilnehmer (55–89 %) nach plötzlichem Absetzen der THC-Gaben Reizbarkeit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit,

Schwitzen, vermehrten Speichelfluss, Störung des Schlafes, eine Veränderung des Wach-EEGs, Zittern und Gewichtsverlust. Diese Entzugssymptome wurden als „mild und vorübergehend“ beschrieben. Sie begannen fünf bis sechs Stunden nach der Einnahme der letzten Dosis und verschwanden innerhalb von vier Tagen. Schlafstörungen bestanden jedoch für einige Wochen. In einer anderen Studie begannen die Entzugssymptome nach ein bis drei Tagen, hatten ihr Maximum an den Tagen zwei bis sechs und dauerten vier bis 14 Tage an.

Die Entzugssymptome von THC sind deutlich geringer als nach dem Absetzen von Benzodiazepinen oder Opiaten. Im therapeutischen Kontext mit moderaten THC-Dosen spielen Entzugssymptome und Abhängigkeit normalerweise keine große Rolle.

5.7 Kontraindikationen

THC-reiche Cannabisextrakte oder THC-dominante Cannabisblüten sowie einzelne Cannabinoidrezeptor-Agonisten (THC/Dronabinol, Nabilon) zeigen ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum, das vor allem durch die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren vermittelt ist. Sie betreffen die Psyche und Psychomotorik sowie das Herzkreislaufsystem (► Kap. 5.2).

Die kardiovaskulären Wirkungen können das Risiko für Myokardinfarkte bei prädisponierten Personen erhöhen.

Cannabiskonsum kann bei genetisch vorbelasteten und gefährdeten Personen eine schizophrene Psychose induzieren. Die gegenwärtige Datenlage legt nahe, dass Cannabis das Risiko für eine Schizophrenie bei Heranwachsenden verdoppeln könnte.

Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

Kontraindikationen bestehen bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber einzelnen Bestandteilen der Präparate,
- schweren Persönlichkeitsstörungen und psychotischen Erkrankungen.

Strenge Indikationsstellung bei:

- Schwangerschaft und stillenden Mütter wegen möglicher Entwicklungsstörungen des Kindes,
- Kindern und Jugendlichen (vor der Pubertät): Sativex® wird vom Hersteller zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht ausreichend Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit vorliegen,
- schweren Herzkreislauferkrankungen.

5.8 Wechselwirkungen von THC

Wechselwirkungen können sich auf pharmakokinetischer (► Tab. 5.2) und auf pharmakodynamischer Ebene (► Tab. 5.3) ergeben. Hierbei kann es zur gegenseitigen Beeinflussung von Wirkstoffspiegeln ebenso kommen, wie zur Verstärkung oder Abschwächung an Effektorsystemen, die von Cannabinoiden und anderen Wirkstoffen beeinflusst werden.

Sowohl Tetrahydrocannabinol (THC) als auch Cannabidiol (CBD) werden über das hepatische Cytochrom P₄₅₀-System (CYP450) verstoffwechselt. Eine Begleitbehandlung zu Sativex® mit dem starken Inhibitor des CYP3A4-Enzymsystems Ketoconazol führte zur Erhöhung der Konzentrations-Zeit-Werte von THC, seines Hauptmetaboliten sowie von CBD. Es kann also notwendig werden, die Dosis neu zu titrieren, wenn bei einer bereits begonnenen Therapie zusätzlich eine Ketoconazol-Therapie erforderlich ist. Gleiches gilt nach den Ausführungen des Herstellers von Sativex® auch für andere Inhibitoren wie etwa Itraconazol, Ritonavir oder Clarithromycin. Indessen finden sich weder bei den Anbietern ketoconazol- oder clarithromycinhaltiger Arzneimittel noch bei den Herstellern der HIV-Wirkstoffe Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir Hinweise auf Wechselwirkungen mit den beiden genannten Cannabinoiden. Beim Einsatz von Cannabinoiden im Rahmen einer supportiven Therapie von HIV-Patienten zur Appetitsteigerung und Gewichtszunahme sollte der behandelnde Arzt hierauf achten und bei einem Hinweis auf Zunahme von Nebenwirkungen bei einer solchen gemeinschaftlichen Gabe eventuell die Cannabinoid-Dosis etwas reduzieren.

Kosel und Kollegen untersuchten im Jahr 2002 im Rahmen einer randomisierten Studie bei AIDS-Patienten den Einfluss von Cannabinoiden auf die Pharmakokinetik von Indinavir (IVR) und Nelfinavir (NFV). Das Ausmaß der pharmakokinetischen Änderungen von Indinavir und Nelfinavir war in beiden Marihuana-Armen insgesamt so marginal, dass keine klinischen Auswirkungen im Sinne einer Verminderung der Wirksamkeit der antiviralen Wirkstoffe zu erwarten ist.

Andererseits führte die gleichzeitige Gabe der Kombination THC/CBD mit Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4, zu einer deutlichen Reduktion der Konzentrations-Zeit-Werte.

Wenn es sich also vermeiden lässt, dann sollte man unter einer Therapie mit THC-haltigen oder THC- und CBD-haltigen Arzneimitteln keine Behandlung mit den starken CYP3A4-Induktoren Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut vornehmen. Wenn diese aber doch erforderlich sein sollte, so wird eine neuerliche sorgfältige Dosistitration emp-

■ Tab. 5.2 Pharmakokinetische Wechselwirkungen. Nach Fachinformation Sativex®

Cannabinoid	Kombinationspartner	Effekt bzw. Veränderung	Vorgehen
Sativex® (Nabiximols)	Ketoconazol (CYP3A4-Hemmstoff) gilt analog für: Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin	AUC und C_{max} von THC und CBD erhöht	Nach Beginn oder Absetzen des Kombinationspartners eventuell erneute Dosistitration von THC erforderlich
Sativex®	Rifampicin (CYP3A4-Induktor)	AUC und C_{max} von THC und CBD vermindert	Begleitbehandlung mit starken Enzyminduktoren möglichst vermeiden (z. B. auch Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut). Nach Absetzen ggf. erneute Dosistitration von THC erforderlich

■ Tab. 5.3 Pharmakodynamische Wechselwirkungen bei Gabe von Cannabinoiden und verschiedenen anderen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen (Auswahl)

Wirkstoff/Wirkstoffgruppe	Möglicher Effekt
Psychotrop wirkende Stoffe (Alkohol, Benzodiazepine)	Verstärkung der Müdigkeit, Abnahme von Koordinationsfähigkeit und Konzentration, Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit
Hypnotika und Sedativa	Schläfrigkeit, Muskelrelaxierung,
Antispastika	Herabsetzung von Muskeltonus und Muskelkraft, Erhöhung der Sturzgefahr

fohlen, hier vor allem in den ersten beiden Wochen, nachdem der jeweilige Induktor abgesetzt wurde. Es könnte nämlich sein, dass die unter gleichzeitiger Gabe beider Wirkstoff erhöhte THC-Dosis nach dem Absetzen des Enzyminduktors nun zu hoch ist und wieder reduziert werden muss.

Bei der gleichzeitigen Gabe von Hypnotika, Sedativa oder anderen Arzneimitteln, die eine sedierende Wirkung haben, kann es zu einer additiven Wirkung von Sedierung und Muskelrelaxation kommen.

Eine Kombination von THC- bzw. THC/CBD-haltigen Arzneimitteln mit Antispastika führte nicht zu einer Verstärkung von Nebenwirkungen. Es ist aber hier zu bedenken, dass bei einer Kombination dieser Stoffe sowohl der Muskeltonus als auch die Muskelkraft reduziert sein können, was die Sturzgefahr erhöht.

Wie bei allen ZNS-wirksamen Substanzen kann es natürlich auch zu einer Wechselwirkung mit Alkohol kommen, was zu einer Verminderung von Koordinationsfähigkeit, Konzentration und zu einer Beeinträchtigung der Reaktion führen kann. Dies birgt Gefahren, wenn man Maschinen bedient oder Auto fährt. Daher sollte unter einer Therapie mit Cannabinoiden der Genuss von Alkohol minimiert oder bestenfalls vermieden werden.

THC und Opiate zeigen bei der Schmerzlinderung synergistische Eigenschaften, was zur Verringerung der Opiatdosis genutzt werden kann. Auch in der Kombination mit anderen Medikamenten ließen sich solche

erwünschten pharmakodynamischen Wechselwirkungen und Synergien beobachten.

5.9 Wechselwirkungen von CBD

Auch CBD wird hepatisch über das Cytochrom P₄₅₀-System (CYP450) verstoffwechselt. Bedeutsam sind vor allem Wechselwirkungen mit Medikamenten, die durch das CYP2C19 und das CYP2D6 verstoffwechselt werden. Zu den Medikamenten, die durch das CYP2C19-Enzym verstoffwechselt werden, zählen Pantoprazol sowie das Antiepileptikum Clobazam, deren Konzentration durch hohe CBD-Dosen erhöht werden kann. Omeprazol sowie das Neuroleptikum Risperidon werden durch das CYP2D6 metabolisiert.

Nach Forschung an der Hokuriku-Universität in Kanazawa (Japan) reduzieren mehrere Pflanzencannabinoide (THC, CBN, CBD) auch den Abbau von Warfarin und Diclofenac und verstärken so ihre Wirkung und ihre Wirkdauer. Diese Cannabinoidwirkung beruhte auf einer Hemmung des CYP2C9.

Ärzte am Allgemeinen Krankenhaus von Massachusetts (USA) behandelten 13 Kinder mit therapieresistenter Epilepsie mit CBD zusätzlich zu Clobazam und fanden erhöhte Blutspiegel des Letzteren. Die mittlere Zunahme der Clobazam-Spiegel nach vierwöchiger Behandlung betrug 60 %, mit einer großen Variation. Die Clobazam-Dosis konnte reduziert werden, und die

Nebenwirkungen des Antiepileptikums wurden im Vergleich zur Monotherapie reduziert.

5.10 Wechselwirkungen von THC und CBD

CBD ist ein schwacher Antagonist am CB₁-Rezeptor, der damit Wirkungen von THC an diesem Rezeptor hemmt. CBD hat daher beim Menschen eine hemmende Wirkung auf die psychischen, andere subjektive und mehrere somatische Wirkungen des THC, die über den CB₁-Rezeptor vermittelt werden. CBD hemmt beispielsweise die appetitanregenden Wirkungen und die Herzfrequenzsteigerung durch THC. Andererseits gibt es aber auch synergistische Wirkungen von THC und CBD, beispielsweise bei der Reduzierung von Entzündungen und Übelkeit.

In einem Doppelblindversuch konnte gezeigt werden, dass die doppelte Menge an CBD die durch THC produzierte Angst blockierte. Dieser antagonistische Effekt wurde auch bei anderen, durch THC hervorgerufenen Symptomen festgestellt, unter anderem bei Konzentrationsschwierigkeiten und inkohärenten Gedankengängen.

Literatur

- Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, Morales JO, Murphy R, Powderly W, Plasse TF, Mosdell KW, Shepard KV. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management*; 14(1):7, 1997
- Brunnauer A, Segmiller FM, Volkamer T, Laux G, Müller N, Dehning S. Cannabinoids improve driving ability in a Tourette's patient. *Psychiatry Res*; 190(2-3):382, 2011
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *The American Journal of Psychiatry*; 161(11):1967, 2004
- Chan P, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of delta-9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*; 30:109-17, 1996
- Degenhardt L, Hall W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *The Canadian Journal of Psychiatry*; 51(9):556, 2006
- DSM IV. https://en.wikipedia.org/wiki/Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders, Fourth Edition
- DSM 5. https://en.wikipedia.org/wiki/Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders, Fifth Edition
- Fachinformation Sativex[®], Stand März 2015
- Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JL, Mukamal KJ, Mittleman MA. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J*; 165(2):170-175, 2013
- Fergusson DM, Horwood LJ, Beaudrais AL. Cannabis and educational achievement. *Addiction*; 98(12): 1681. DOI:10.1111/j.1360-0443.2004.00731.x; 2003
- Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*; 56(8):1246-1251, 2015
- Grotenhermen F. Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. *J Cannabis Ther*; 4(1):29-78, 2004. Verfügbar unter: www.cannabis-med.org/data/pdf/2004-01-2.pdf
- Grotenhermen F. Hanf als Medizin. Ein praxisorientierter Ratgeber. Nachtschatten Verlag, Solothurn 2015
- Grotenhermen F. Non-psychological adverse effects, Kapitel 39; In: Pertwee R (ed.). *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press; 674-691, 2014
- Grotenhermen F (Hrsg.). *The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. Cannabinoids in Nature and Medicine*; S. 157-186. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich 2009
- Grotenhermen F, Berger M, Gebhardt K. *Cannabidiol CBD*. 2. Aufl., Nachtschatten Verlag, Solothurn 2016
- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology*; 141(4):385, 1999
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*; 330(7481):11, 2005
- ICD 10. *International Classification of Diseases, 10th Revision*
- Jones RT, Benowitz N. The 30-day trip – Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. In: Braude MC, Szara S. Hrsg. *The Pharmacology of Marihuana*. Vol. 2, Raven Press; S.627, 1976
- Jones RT, Benowitz NL, Herning RI. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *Journal of Clinical Pharmacology*; 21:143S, 1981
- Joy JE, Watson SJ, Benson JA (eds). *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington DC 1999
- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS, Abrams DI. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*; 16(4):543-550, 08 Mar 2002
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*; 2:94, 2012
- Margolese HC, Carlos Negrete J, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophrenia Research*; 83(1):65, 2006
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent

- cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA*; 109(40):E2657–2664, 2012
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*; 370(9584):319, 2007
- Petitot F, Jeantaud B, Reibaud M, Imperato A, Dubroeuq MC. Complex pharmacology of natural cannabinoids: evidence for partial agonist activity of delta9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. *Life Sci*; 63(1):PL1–6, 1998
- Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an ultra high-risk group. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*; 36(6):800, 2002
- Rooke SE, Norberg MM, Copeland J, Swift W. Health outcomes associated with long-term regular cannabis and tobacco smoking. *Addict Behav*; 38(6):2207–2213, 2013
- Schwarcz G, Karajgi B. Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *Journal of Clinical Psychiatry*; 71(11):1552, 2010
- Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc*; 10(3):239–247, 2013
- Therapie mit Cannabinoiden: Die Rezeptursubstanz Dronabinol in der Praxis. Information für Fachkreise. 3. Aufl., THC Pharm GmbH, Frankfurt am Main 2016
- Thomson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*; 25(3):363–72, 1973
- Vandrey RG, Budney AJ, Hughes JR, Liguori A. A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug and Alcohol Dependence*; 92(1–3):48, 2008
- Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*; 12(5):639, 2006
- WHO, 34th ECCD, 2006/4.2; Expert Committee on Drug Dependence, Weltgesundheitsorganisation, Assessment of Dronabinol and its stereoisomers, 2006
- Yamaori S, Koeda K, Kushihara M, Hada Y, Yamamoto I, Watanabe K. Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. *Drug Metab Pharmacokinet*; 27(3):294–300, 2012
- Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 76(12):1664, 2005
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*; 76(3):245–250, 1982

6 Verschreibung, Dosierung und Art der Anwendung

6.1 Auswahl geeigneter cannabis-basierter Medikamente

Die Auswahl des geeigneten cannabisbasierten Medikaments beschränkte sich bislang – außerhalb der Ausnahmegenehmigung der Bundesopiumstelle – auf die Verordnung von Dronabinol (THC) und Sativex® (THC und CBD). Durch die Einstufung von Cannabisblüten und -extrakten als verschreibungsfähige Medikamente ergeben sich vielfältige neue Behandlungsmöglichkeiten. Je nach Zusammensetzung der Cannabinoide und Terpene der Pflanze, die sich in ihrer Gesamtwirkung gegenseitig beeinflussen, ergeben sich unterschiedliche Wirkweisen.

Diese Unterschiede können aber bei einigen Indikationen von Bedeutung sein. So hemmt CBD einige THC-Wirkungen, darunter insbesondere die Appetitsteigerung, sodass bei einer Anorexie am ehesten CBD-arme bzw. -freie Medikamente eingesetzt werden sollten. Andererseits kann eine CBD-haltige Zubereitung bei chronischen Entzündungen, Angststörungen sowie Übelkeit und Erbrechen sinnvoll sein, da CBD antiinflammatorische, anxiolytische und antiemetische Eigenschaften besitzt (►Kap.4.2). Zudem berichten Patienten über Unterschiede zwischen den verschiedenen, in Deutschland verfügbaren, Cannabissorten, beispielsweise hinsichtlich Sedierung und Wachheit. Die Auswahl der geeigneten Sorte(n) richtet sich nach den Zielsymptomen und der individuellen Erfahrung des Patienten. Im Laufe der Behandlung ermittelt der Arzt mit dem Patienten die optimale Sorte, bzw. Sorten, sowie die individuelle Dosierung.

Für unerfahrene Ärzte ist es sicher zunächst ungewohnt, mit Cannabisblüten, deren Verabreichung und Dosierung umzugehen. Daher wird der Einstieg in eine cannabinoidbasierte Therapie in der Regel durch die Rezepturierung standardisierter Extrakte wie Sativex® und definierter Monosubstanzen wie THC/Dronabinol, Nabilon oder CBD erfolgen.

Verschiedene Gründe können später dazu führen, auch eine Therapie mit Cannabisblüten und deren Zubereitungen zu versuchen, darunter insbesondere:

- **Therapeutische Gründe:** Die unterschiedliche Zusammensetzung der verfügbaren Sorten ist insbesondere in höheren Dosen mit unterschiedlichen therapeutischen und unerwünschten Wirkungen verbunden.
- **Ökonomische Gründe:** 1g Cannabisblüten mit einem THC-Gehalt von etwa 22% enthält 220mg Wirkstoff und kostet etwa 15 €. 250mg Dronabinol (THC) Fertigarznei in öliger Lösung kosten etwa 200 €. Somit kosten 100mg THC aus Blüten ca. 7 €, während THC in öliger Lösung (Dronabinol) mit 80 € pro 100ml zu Buche schlägt. Das im Sativex® enthaltene THC wird analog hierzu mit etwa 40 € pro 100mg berechnet.

6.2 Off-Label-Use und No-Label-Use

Eine arzneimittelrechtliche Zulassung für cannabisbasierte Medikamente gibt es in Deutschland nur für eine mittelschwere bis schwere Spastik bei Erwachsenen mit multipler Sklerose. In allen anderen Fällen werden diese Medikamente off-label, also außerhalb der zugelassenen Indikation, oder no-label, d.h. ohne Zulassung in verschiedenen Indikationen verwendet. Die Verwendung von Cannabinoid-Medikamenten und Cannabisblüten ohne Zulassung ist daher die Regel.

In allen Fällen, in denen die Krankenkassen die Kosten der Behandlung nicht übernehmen, müssen diese vom Patienten selbst getragen werden.

6.3 Kostenerstattung durch Krankenkassen

Eine Änderung des SGB V sieht die Kostenerstattung für Patienten der GKV vor. Dem Paragraphen 31 wurde ein Absatz 6 hinzugefügt. Dadurch erhalten gesetzlich Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung einen Anspruch auf die Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auch auf die Versorgung mit den Arzneimitteln Dronabinol und Nabilon (Canemes®). Die Voraussetzung für eine Erstattung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ist jedoch das Erfüllen der zwei im Folgenden genannten Punkte (siehe auch ► Kap. 2.2).

1. Zum Ersten steht eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Therapie nicht zur Verfügung oder eine solche kann im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des Arztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkung und unter Berücksichtigung des Krankheitszustands des Versicherten nicht zur Anwendung kommen.
2. Zum Zweiten soll eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome bestehen.

Damit Cannabis von einem Arzt zulasten der GKV verschrieben werden darf, muss vor der erstmaligen Cannabisverordnung eine Genehmigung der Krankenkasse eingeholt werden, die diese nur in begründeten Fällen ablehnen darf. Die Entscheidung über die Kostenerstattung muss spätestens bis zum Ablauf von 3 Wochen nach Antragseingang erfolgen. Wird von der Krankenkasse eine gutachterliche Stellungnahme eingeholt (z. B. vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen), so muss diese Entscheidung binnen 5 Wochen vorliegen. Handelt es sich um die geplante Verschreibung eines cannabisbasierten Arzneimittels im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung, so muss aufgrund der hier bestehenden Dringlichkeit über den Antrag auf Genehmigung innerhalb von 3 Tagen nach Antragseingang entschieden werden.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führt eine 60 Monate laufende nicht-interventionelle Begleiterhebung zum Einsatz cannabisbasierter Arzneimittel durch. Dazu muss der Arzt Angaben zur Therapie in anonymisierter Form an das BfArM übermitteln, und er muss den Patienten über diesen Umstand informieren. Diese Daten dürfen nur zum Zweck der wissenschaftlichen Begleiterhebung verarbeitet und genutzt werden. Eine Zuordnung zu einem konkreten Patienten und Arzt sowie der Indika-

tion und Medikation des Patienten ist nicht möglich und auch nicht vorgesehen. Der Umfang der zu übermittelnden Daten wird noch durch das Bundesgesundheitsministerium festgelegt.

Auf der Grundlage der Begleiterhebung regelt der Gemeinsame Bundesausschuss dann innerhalb von 6 Monaten nach Übermittlung der Ergebnisse das Nähere zur Leistungsgewährung in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Nr. 6 SGB V. Der Studienbericht wird auf der Homepage des BfArM veröffentlicht.

Der Arzt kann jederzeit, d. h. bereits bei der Erstkonsultation, auf einem privaten BtM-Rezept Cannabisblüten verordnen, da der Patient in diesem Fall die Kosten für das Medikament selbst trägt.

■ **MERKE** Vor einer Erstattung zulasten der GKV muss eine Genehmigung der Krankenkasse eingeholt werden. Folgende Bedingungen müssen dazu erfüllt sein:

- Es ist keine andere medizinisch anerkannte Therapie verfügbar oder eine solche kann unter Abwägung zu erwartender Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustands des Patienten nicht zur Anwendung kommen.
- Es gibt eine nicht entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf Krankheitsverlauf oder schwerwiegende Symptome.
- Der Arzt nimmt an einer nichtinterventionellen Begleiterhebung teil und muss den Patienten darüber informieren.
- Ein Privatrezept für einen GKV-Patienten darf durch den Arzt jederzeit ausgestellt werden, so lange der Patient die Kosten des Arzneimittels selbst trägt.

Für Versicherte von Privaten Krankenversicherungen stellt sich die Situation im Regelfall erheblich einfacher dar. Diese Versicherungen werden die betreffenden Rezepte normalerweise vergüten, ohne dass es dort zuvor eine spezielle Prüfung wie bei der GKV gibt. Hier hängt es allerdings noch davon ab, ob man einen Tarif gewählt hat, bei dem eine pflanzliche Zubereitung erstattungsfähig ist.

Bei der Verschreibung von Dronabinol oder Nabilon (Canemes®) empfiehlt es sich, eine Kostenzusage einzuholen, sollten die erforderlichen Behandlungskosten voraussichtlich eine bestimmte Obergrenze überschreiten. Im Rahmen der Anhörung des nun in Kraft getretenen Gesetzes hatte der Verband der Privaten Krankenversicherungen eine Kostenübernahme grundsätzlich bejaht.

6.4 Korrekte Verschreibung nach Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Damit Cannabis verordnet werden darf, mussten sowohl das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) als auch die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) geändert werden. Cannabisblüten und Cannabisblütenextrakte sind nun BtM der Anlage III und daher verschreibungsfähig (► Kap. 6.9). Voraussetzung dafür ist jedoch, dass die Herstellung von Medizinalcannabis unter Überwachung einer staatlichen Cannabisagentur erfolgte. Eine solche deutsche Agentur ist beim BfArM eingerichtet und sie sorgt dafür, dass künftig in Deutschland produziertes Medizinalcannabis verfügbar ist. In der Zwischenzeit kann der erforderliche Bedarf nur durch Einfuhr aus Ländern mit einer solchen Agentur gedeckt werden. Derzeit kommen Cannabisblüten aus den Niederlanden und aus Kanada.

In § 2 der BtMVV sind unter einem neu in die Verordnung aufgenommenen Punkt 2a nun Cannabisblüten als verschreibungsfähiges BtM gelistet. In 30 Tagen dürfen 100 Gramm Blüten verordnet werden, wobei es unerheblich ist, welche Gehalte an THC (und CBD) diese haben. Allerdings ist es erforderlich, die Sorte anzugeben (► Kap. 6.9) oder auch die Menge verschiedener Sorten, wenn der Arzt eine Therapie mit unterschiedlichen Blütensorten für erforderlich hält.

Nachdem im Rahmen der Gesetzesänderung nun die Beschränkung auf Cannabis-Fertigarzneimittel wegfiel, können künftig auch Rezepturarzneimittel aus Blüten, sogenannte Cannabisextrakte (► Kap. 6.9), verschrieben werden.

Von Dronabinol können in 30 Tagen 500 mg ohne Sonderkennzeichen „A“ verordnet werden. In allen Fällen dürfen die genannten Höchstmengen für den 30-Tages-Zeitraum überschritten werden, wenn es therapeutisch erforderlich ist oder etwa, weil Arzt oder Patient in den Urlaub gehen und sichergestellt sein muss, dass eine Therapie auch während der Abwesenheit von einem von beiden durchgeführt werden kann. Eine Überschreitung erfordert das Kennzeichen „A“ auf dem Rezept. Das „A“ nicht aufzubringen, stellt eine Straftat für den Arzt dar und eine Apotheke darf ein solches BtM-Rezept erst gar nicht bedienen, sondern muss den Arzt anrufen und auf das Versäumnis aufmerksam machen. Es trotzdem zu bedienen würde zu einer Retaxation der Apotheke führen und im schlimmsten Falle zu einer Strafverfolgung von Arzt und Apotheke.

Nabilon ist als verkehrs- und verschreibungsfähiges BtM in der Anlage des BtMG genannt und darf von Ärzten ohne Höchstmengenbegrenzung verschrieben werden. In Deutschland steht das Fertigarzneimittel Canemes® 1 mg Kapseln zur Verfügung (► Kap. 6.8).

6.5 Grundsätze der Dosierung

Die Zieldosis von Dronabinol/THC hängt weniger von der Indikation, sondern vielmehr vom jeweiligen Patienten ab. In jedem Fall ist eine individuelle Titrierung der Dosis erforderlich. Dabei gilt das Prinzip: niedrig beginnen, langsam steigern („start low, go slow“).

Bei der Dosisfindung ist eine Probierphase zur Ermittlung der individuellen Dosierung unerlässlich. Die Verträglichkeit, Ansprechbarkeit und damit die jeweils passende Dosis weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Die Eindosierung von Cannabidiol gestaltet sich aufgrund der fehlenden psychoaktiven Wirkung recht einfach. Am Anfang einer Behandlung mit THC sollte zunächst nur eine geringe Menge THC eingenommen werden, die dann bis zur Erzielung der gewünschten Wirkung langsam gesteigert werden kann. Über die einschleichende Dosierung lassen sich auch die geeigneten Einnahmezeitpunkte ermitteln. Entwickelt beispielsweise das THC eine anregende Wirkung, ist die morgendliche Einnahme zu bevorzugen, bei sedierenden Effekten die abendliche Nutzung.

Bei der Inhalation von Cannabisblüten kann die verträgliche und wirksame Dosis im Vergleich zur oralen Aufnahme schneller ermittelt werden, da die Wirkung schon nach einigen Minuten eintritt. Bereits nach 30–60 Minuten kann bei fehlender Wirksamkeit eine höhere Cannabisdosis eingenommen werden. Auf diese Weise kann meistens innerhalb weniger Tage die verträgliche und wirksame Dosis ermittelt werden. Nach der oralen Aufnahme setzt die Wirkung erst nach 30–90 Minuten ein, sodass über einen Zeitraum von mehreren Tagen oder wenigen Wochen die optimale Dosis ermittelt wird.

Die Einnahmefrequenz muss zu Beginn einer Behandlung mit Cannabis individuell in Absprache zwischen Arzt und Patient ermittelt werden.

Bei der oralen Einnahme von cannabisbasierten Medikamenten ist die Verteilung auf zwei Dosen in den meisten Fällen sinnvoll. Vor allem zur Behandlung von älteren Patienten eignet sich die Einnahme einer größeren Dosis zum Abend, sodass nächtliche Beschwerden gelindert und etwaige Nebenwirkungen „verschlafen“ werden. Bei der Aufnahme mittels Inhalation kann es erforderlich sein, die Präparate wesentlich häufiger, beispielsweise alle 3–4 Stunden einzunehmen. Die Beschränkung auf eine Einnahme zur Nacht kann auch sinnvoll sein, wenn die Verwendung der CB₁-Rezeptoragonisten im Einzelfall mit einer starken Sedierung oder einer langen Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit assoziiert ist. Auch bei einer Akutbehandlung, wie z. B. zu Beginn eines Migräneanfalls, kann, unter Inkaufnahme möglicher psychischer Wirkungen, vorzugsweise einmalig eine größere THC-Menge in Form von Cannabisblüten zur Inhalation als Bedarfsmedikation verordnet werden.

Je nach Krankheitsbild kann es optimal sein, an verschiedenen Tagen symptomabhängig unterschiedliche Dosen einzunehmen und die Dosis an die Symptome anzupassen. Dies ist möglich, weil eine Reduzierung der Dosis im Gegensatz zu einer Therapie mit Opiaten oder Benzodiazepinen keine relevanten Entzugssymptome verursacht. Es ist auch sinnvoll, um eine Toleranzbildung und eine damit einhergehende langfristige Dosissteigerung möglichst zu vermeiden.

Übersicht zur Dosierung oraler Zubereitungen

- Einschleichende Dosierung.
- Beginn mit 1–2 × 2,5 mg Dronabinol, 1 × 1 mg Nabilon oder 1 Sprühstoß Cannabisextrakt täglich.
- alle 1–2 Tage um eine Einheit (2,5 mg Dronabinol, 0,5 mg Nabilon, 1 Sprühstoß Cannabisextrakt) steigern bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung oder dem Eintritt von Nebenwirkungen.
- beim Auftreten von Nebenwirkungen um eine Einheit reduzieren.
- die zugelassene maximale Tageshöchstdosis für den Cannabisextrakt beträgt 12 Sprühstöße/Tag.
- therapeutische Dosierungen von Dronabinol liegen – je nach Indikation und individuellem Ansprechen und Verträglichkeit – üblicherweise zwischen 5 und 30 mg/Tag.
- übliche Tagesdosen für Nabilon liegen bei 1–4 mg, im Allgemeinen beträgt die Dosis nicht über 6 mg.

Übersicht zur Dosierung von Cannabisblüten

- Einschleichende Dosierung.
- Beginn mit maximal 50 mg – eventuell nur 25 mg – Cannabisblüten mit hohem THC-Gehalt (> 10 %) und maximal 100 mg Cannabisblüten mit geringem THC-Gehalt.
- Beim Ausbleiben einer Wirkung frühestens nach 60 Minuten Einnahme der doppelten Dosis. Nach frühestens weiteren 60 Minuten Einnahme der dreifachen Dosis, und so fort.
- Beim Auftreten einer leichten Wirkung nach frühestens 3 Stunden erneute Einnahme der letzten Dosis.
- Beim Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen Reduzierung der nachfolgenden Dosen um eine Einheit (25–100 mg).
- therapeutische Tagesdosen von THC-reichen Cannabisblüten bewegen sich zwischen 0,05 und 10 g, im Allgemeinen zwischen 0,2 und 3 g.



● Abb. 6.1 Dronabinol-Herstellungsset. Fagron GmbH & Co. KG

6.6 Dronabinol

In Deutschland ist nur ein Tetrahydrocannabinol, das in Anlage III des BtMG aufgeführte Dronabinol (Δ^9 -THC), verschreibungsfähig. Mit Dronabinol können auf entsprechende ärztliche Anweisung hin Rezepturarztmittel zur oralen Anwendung angefertigt werden (● Abb. 6.1). Dies sind zu Beginn der Einstellung üblicherweise 10 Gramm Dronabinol einer 2,5%igen öligen Lösung bei Erwachsenen. Für Kinder eignen sich eher die 1%igen, für eine fortgesetzte Behandlung dann die 5%igen öligen Tropfen. Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist der, dass zu den öligen Tropfen gleich ein passendes Gefäß sowie ein passender Tropfer mit kindergesichertem Verschluss beziehungsweise als Alternative eine Dosierpumpe mitgeliefert wird. Die Dronabinol-Rezeptur sollte die Angabe enthalten, wie viele Milligramm THC in einem Tropfen enthalten sind. Bei einer 2,5%igen Lösung sind das üblicherweise 0,8 mg pro Tropfen. Der Arzt kann dann in der Gebrauchsanweisung vorgeben, wie viele Tropfen der Patient einnehmen soll oder auch die komfortablere Variante, bei welcher der Patient die erforderliche Anzahl an Tropfen mittels Dosierpumpe entnimmt. Zur Verdampfung in einem Vaporisator kann Dronabinol als 2,5%ige alkoholische Lösung verordnet werden.

Einige Apotheken stellen auch Kapseln in den Stärken 2,5 mg, 5 mg und 10 mg her.

Dronabinol eignet sich sehr gut, um bei Cannabisunerfahrenen Patienten deren Reaktion hierauf zu testen. Eine verbindliche Vorgabe zur Dosierung der als Rezepturarztmittel hergestellten Medikamente – vor allem auch zu Beginn der Behandlung – gibt es derzeit noch nicht. Die pharmakologischen Effekte von Dronabinol sind dosisabhängig und schwanken unter Umständen von Patient zu Patient erheblich. Die Ziel-dosis hängt weniger von der Indikation als von der individuellen Verträglichkeit sowie der therapeutischen Ansprechbarkeit des jeweiligen Patienten ab, auch wenn es indikationsabhängige Dosierungsvorschläge gibt.

Ursprünglich wurde empfohlen, das Arzneimittel jeweils vor dem Frühstück und dem Abendessen einzunehmen. Dies ist inzwischen nicht mehr haltbar. Die praktische Erfahrung und wissenschaftliche Studien zeigten, dass man die Medikamente genauso gut auch zu oder nach dem Essen einnehmen kann. Es empfiehlt sich, das Dronabinol auf ein Stück Brot oder in den Mund zu tropfen, um unnötige Verluste bei der Einnahme zu vermeiden.

In vielen Fällen ergibt sich eine zusätzliche, synergistische Wirksamkeit durch die Kombination mit Cannabidiol als ölige Lösung, wie sie im Sativex® enthalten ist oder in Cannabisblüten. Sollte die Symptomkontrolle unter THC deutlich hinter der Erwartung zurückbleiben, empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von Cannabidiol und Terpenen.

Um einen sanften Einstieg in die Therapie zu gewährleisten, sollte der Arzt den Patienten anweisen, die wirksame und dabei nebenwirkungsarme Dosis durch langsames Steigern der Tropfenzahl zu bewerkstelligen. Der Patient soll abhängig vom persönlichen Empfinden an der Dosisfindung beteiligt werden. Dazu erhält er vom Arzt eine schriftliche Anweisung ausgehändigt und der Arzt vermerkt dies auf dem Rezept mit einem entsprechenden Hinweis „Gemäß schriftlicher Anweisung“.

Therapeutische Dosierungen von Dronabinol liegen – je nach Indikation und individuellem Ansprechen und Verträglichkeit – üblicherweise zwischen 5 und 30 mg/Tag.

■ **Tab. 6.1** Übersicht einiger ausgewählter Indikationen und Tagesdosis (Information für Fachkreise, 3. Auflage, THC Pharm GmbH)

Indikation	Tagesdosis [mg] min-max	Durchschnittliche typische Tagesdosis [mg]
Kachexie, Anorexie	5–20	5
Spastik, MS, Querschnittslähmung	5–30	15
Schmerz	5–50	15
Übelkeit und Erbrechen	10–50	30
Bewegungsstörung	10–30	15

Hinweise zur Dosierung bietet auch die Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin (ACM) auf ihrer Website (► Kap. 7.3.1). Der Bereich von Tagesdosen und typischerweise eingesetzte Dosierungen bei einigen ausgewählten Indikationen zeigt ■ Tab. 6.1, wobei es sich hier nur teilweise um Angaben aus Arzneimittelzulassungsstudien handelt.

Wird Dronabinol als Reinsubstanz verschrieben, so können sich Ärzte im Normalfall auf die beiden NRF-Rezepturen 22.7 (Kapseln) und 22.8 (ölige Tropfen) beziehen (● Abb. 6.2, ● Abb. 6.3).

Bitte kräftig und deutlich schreiben.

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

Krankenkasse bzw. Kostenträger: BKK Siemens

Name, Vorname des Versicherten: Parker Fred geb. am: 09.01.79

Kassen-Nr.: 10323574 Versicherten-Nr.: K645143426 Status: 5

Betriebsstätten-Nr.: 123456700 Arzt-Nr.: 987654321 Datum: 23.02.17

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml (NRF 22.8), 10 ml (entspricht 250 mg Dronabinol)

Morgens und abends 5 mg einnehmen

Abgabedatum in der Apotheke: 123456789

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

BVG: 6 Spr.St. Bedarf: 9 Begr.-Pflicht: Apotheke-Nummer / IK:

Zuzahlung: Gesamt-Brutto:

Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.: Faktor: Taxe:

1. Verordnung: 2. Verordnung: 3. Verordnung:

Vertragsarztstempel

LANR: 987654321

Dr. med. Christoph Aller

Facharzt für Allgemeinmedizin

Hauptstr. 3

10001 Musterstadt

Tel.: 0100/10020

555 H

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag: Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer:

● **Abb. 6.2** Verschreibung von Dronabinol-Tropfen (Stand 02/17)

Bitte kräftig und deutlich schreiben.

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

Krankenkasse bzw. Kostenträger: **IKK classic**

Name, Vorname des Versicherten: **Körner** geb. am: **26.08.87**

Gabelweg 50
D-23498 Feldroding

Kassen-Nr.: **554789221** Versicherten-Nr.: **T349857286** Status: **1**

Betriebsstätten-Nr.: **123456700** Arzt-Nr.: **987654321** Datum: **24.02.17**

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Dronabinol-Kapseln 2,5 mg (NRF 22.7) 60 Stück (entspricht 150 mg Dronabinol)

Morgens und abends 1 Kapsel einnehmen

LANR: 987654321
Dr. med. Christoph Aller
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hauptstr. 3
10001 Musterstadt
Tel.: 0100/10020

123456789

Abgabedatum in der Apotheke

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag: _____ Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer: _____

Abb. 6.3 Verschreibung von Dronabinol-Kapseln (Stand 02/17)

Beispiel für eine Dosierungsanleitung für Dronabinol-Tropfen

Bitte beginnen Sie mit 2×2 Tropfen. Sie können das Medikament vor oder nach dem Essen einnehmen, sollten aber in der Anfangszeit nicht wechseln, da die Nahrung den Wirkungseintritt beeinflussen kann. 3 Tropfen entsprechen etwa 2,5 mg Dronabinol.

Wenn Sie es gut vertragen, steigern Sie am nächsten Tag auf 2×3 Tropfen, dann 2×4 Tropfen, und so fort. Wenn Sie Nebenwirkungen verspüren, beispielsweise ein leichtes Schwindelgefühl, gehen Sie auf die vorherige Dosis zurück.

Bei ausreichender Symptomlinderung muss keine weitere Steigerung der Dosis vorgenommen werden. Die Dronabinoldosis kann auch in Abhängigkeit von der Symptomstärke variiert werden. Sie müssen sich nicht starr an die Vorgaben halten, sobald Sie die Wirkungen und Nebenwirkungen kennen und einschätzen gelernt haben.

In der Dosierungsphase sollte die Teilnahme am Straßenverkehr vermieden werden, bis Sie sich wieder sicher fühlen.

Verfügbar online: www.cannabis-med.org/german/dosierungsanleitung.rtf

6.7 Sativex®

Das einzige in Deutschland zugelassene Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Dronabinol ist das Präparat Sativex® (Abb. 6.4). Es handelt sich hierbei um einen Cannabisvollextrakt mit 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD sowie die sonstigen in Cannabisblüten enthaltenen Cannabinoide und Terpene in einem Sprühstoß. Damit keine übermäßigen Schwankungen der Bioverfügbarkeit beider Wirkstoffe auftreten, soll die Anwendung des Sprays in Verbindung mit Mahlzeiten in einer standardisierten Art erfolgen. Dies bedeutet, das Arzneimittel abhängig vom individuellen Tagesablauf immer zur gleichen Zeit, also vor, zu oder nach den Mahlzeiten zu applizieren. Den gewählten Zeitpunkt sollte man auch zur besseren Einschätzung der Wirkung beibehalten. Die Anwendung dieses Sprays ist so vorgesehen, dass sich der Patient einen oder mehrere Sprühstöße in den Mundraum verabreicht.

Die Aufnahme von THC in Sativex® unterscheidet sich nicht wesentlich von der peroralen Gabe einer öligen THC-Lösung (Dronabinol). Der Konzentrationsverlauf von THC im Blut unterscheidet sich zwischen diesen beiden Applikationsformen nicht signifikant.

Während das noch nicht geöffnete Arzneimittel im Kühlschrank bei $2-8^{\circ}\text{C}$ gelagert werden muss, ist eine gekühlte Lagerung der Sprühflasche nach Anbruch nicht mehr erforderlich. Man kann das einmal angebrochene



● Abb. 6.4 Sativex®-Packung. Almirall Hermal GmbH

Arzneimittel auch bei Raumtemperatur, jedoch nicht über 25°C aufbewahren. Nach Anbruch beträgt die Haltbarkeit der Lösung 42 Tage. Aus einer Flasche mit 10 ml Inhalt lassen sich bis zu 95 Sprühstöße entnehmen.

Sativex® ist nur in einer Packungsgröße erhältlich, nämlich mit drei Sprayflaschen, die jeweils 10 ml Nabiximols-Lösung (Nabiximols = 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD in einem Sprühstoß von 0,1 ml Lösung) enthalten. Eine gesonderte Angabe zum Gehalt an THC entfällt, da es sich ja hierbei um ein definiertes Arzneimittel mit insgesamt 270 mg THC in 10 ml Lösung handelt und

■ Tab. 6.2 Dosierungsvorgabe des Herstellers von Sativex® bei indikationsgerechter Verordnung (Fachinformation März 2015)

Tag	Anzahl Sprühstöße am Morgen	Anzahl Sprühstöße am Abend	Gesamtanzahl der Sprühstöße pro Tag
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

keine anderen Konzentrationen angeboten werden (● Abb. 6.5).

Bei der indikationsgerechten Erstverordnung ist eine genaue Vorgabe mit Einzel- und Tagesdosis kaum möglich und hat seinen Grund darin, dass die wirksame Dosis einschleichend gefunden werden muss. Der Hersteller bietet hierfür eine komplexe Vorgabe in der Fachinformation über einen Zeitraum von 14 Tagen an (● Abb. 6.2).

Beispiel für eine Dosierungsanleitung für Sativex®

Bitte beginnen Sie mit 1 Sprühstoß abends. Sie können das Medikament vor oder nach dem Essen einnehmen, sollten aber in der Anfangszeit nicht wechseln, da die Nahrung den Wirkungseintritt beeinflussen kann. Ein Sprühstoß enthält 2,7 mg THC (Dronabinol) und 2,5 mg CBD (Cannabidiol).

Wenn Sie es gut vertragen, steigern Sie entsprechend des Schemas in der Packungsbeilage. Wenn Sie Nebenwirkungen verspüren, beispielsweise ein leichtes Schwindelgefühl, gehen Sie auf die vorherige Dosis zurück.

Bei ausreichender Symptomlinderung muss keine weitere Steigerung der Dosis vorgenommen werden. Sativex® muss nicht zwingend, wie in der Fachinformation beschrieben, 15 min im Mund behalten werden, bevor der nächste Sprühstoß appliziert werden kann. Die gesamte Menge sollte aber eine Weile im Mund behalten werden, bevor sie geschluckt wird.

Die Angabe, dass nicht mehr als 12 Sprühstöße am Tag eingenommen werden dürfen, entspricht nicht der Einnahmerealität, allerdings sind mehr als 20 Sprühstöße pro Tag bei unerfahrenen Cannabispatienten selten erforderlich.

Die Dronabinoldosis kann auch in Abhängigkeit von der Symptomstärke variiert werden. Sie müssen sich nicht starr an die Vorgaben halten, sobald Sie die Wirkungen und Nebenwirkungen kennen und einschätzen gelernt haben.

In der Dosierungsphase sollte die Teilnahme am Straßenverkehr vermieden werden, bis Sie sich wieder sicher fühlen.

Verfügbar online: www.cannabis-med.org/german/dosierungsanleitung.rtf

6.8 Canemes®

Seit Januar 2017 ist mit Canemes® 1 mg Kapseln ein nabilonhaltiges Fertigarzneimittel in Deutschland verfügbar, das ausschließlich in einer Packungsgröße mit 28 Kapseln angeboten wird (● Abb. 6.6).

Bitte kräftig und deutlich schreiben.

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

Krankenkasse bzw. Kostenträger: **AOK plus**

Name, Vorname des Versicherten: **Thal Darius** geb. am: **15.12.55**

Kassen-Nr.: **14503699** Versicherten-Nr.: **R731028964** Status: **1**

Betriebsstätten-Nr.: **123456700** Arzt-Nr.: **987654321** Datum: **22.11.16**

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Sativex Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, 3 x 10 ml
Gemäß schriftlicher Anweisung

LANR: 987654321
Dr. med. Christoph Aller
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hauptstr. 3
10001 Musterstadt
Tel.: 0100/10020

555H Abgabedatum in der Apotheke: **123456789**

Bei Arbeitsunfall auszufüllen! Unfalltag: _____ Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer: _____

Vertragsarztstempel: **Aller** (12.2011)

● Abb. 6.5 Verschreibung von Sativex® | Einstiegsphase, Erstverordnung

Bitte kräftig und deutlich schreiben.

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

Krankenkasse bzw. Kostenträger: **BARMER**

Name, Vorname des Versicherten: **Turm Sibille** geb. am: **18.03.54**

Kassen-Nr.: **785496782** Versicherten-Nr.: **U751266944** Status: **1**

Betriebsstätten-Nr.: **123456700** Arzt-Nr.: **987654321** Datum: **09.01.17**

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Canemes 1 mg Kapseln, 28 Stück
Gemäß schriftlicher Anweisung

LANR: 987654321
Dr. med. Christoph Aller
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hauptstr. 3
10001 Musterstadt
Tel.: 0100/10020

555H Abgabedatum in der Apotheke: **123456789**

Bei Arbeitsunfall auszufüllen! Unfalltag: _____ Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer: _____

Vertragsarztstempel: **Aller** (12.2011)

● Abb. 6.6 Verschreibung von Canemes®

Bitte kräftig und deutlich schreiben.

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

Krankenkasse bzw. Kostenträger: **BARMER**

Name, Vorname des Versicherten: **Hanse Gundula** geb. am: **14.03.65**

Kassen-Nr.: **785496782** Versicherten-Nr.: **H398456349** Status: **1**

Betriebsstätten-Nr.: **123456700** Arzt-Nr.: **987654321** Datum: **20.02.17**

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Cannabisblüten Sorte Bedrocan, 5 Gramm,
Gemäß schriftlicher Anweisung

LANR: 987654321
Dr. med. Christoph Aller
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hauptstr. 3
10001 Musterstadt
Tel.: 0100/10020

123456789

Abgabedatum in der Apotheke

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag: _____ Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer: _____

Abb. 6.7 Verschreibung von Cannabisblüten | Verordnung einer 5-g-Dose (Stand 02/17)

Da Canemes®-Kapseln nur in der Stärke 1 mg vorliegen, die in der Wirkung 7–8 mg Dronabinol entsprechen, können bei der kleinsten Dosis bei entsprechend sensiblen Patienten vergleichsweise häufiger unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Auch die weitere Dosisfindung ist weniger sanft als bei Dronabinol oder Sativex®, da sie in größeren Schritten erfolgen muss. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, die Kapsel zu öffnen und die Hälfte des Wirkstoffs, also 0,5 mg Nabilon, einzunehmen, um auf diese Weise vor allem in der Dosisfindungsphase die Dosis langsamer steigern zu können, als in der Packungsbeilage angegeben.

6.9 Cannabisblüten und Extrakte von Cannabis

Für eine ärztliche Verschreibung stehen Cannabisblüten mit unterschiedlichen Gehalten an THC (Dronabinol) und CBD (Cannabidiol) zur Verfügung. Zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung waren in Deutschland 14 Sorten von Blüten von der Bundesopiumstelle genehmigt und verfügbar. Fünf davon stammen aus den Niederlanden (Abb. 6.8, Tab. 6.3), neun aus Kanada. Importeure medizinischer Cannabissorten sind Fagron, MedCann und Pedanios.

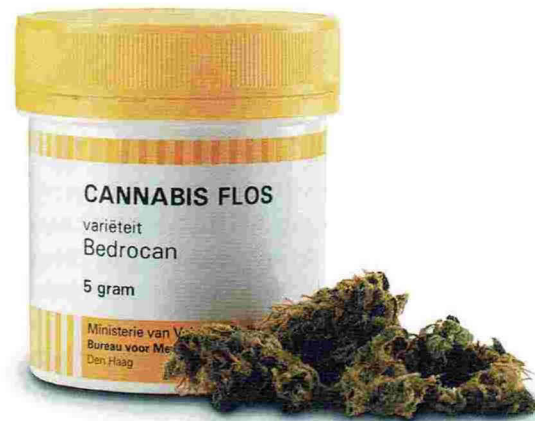


Abb. 6.8 Eine Dose für 5 g Cannabisblüten. Bedrocan BV

Extrakte aus Cannabisblüten wurden zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung nur von der Firma Bionorica Ethics angeboten. Dieser Extrakt wird standardisiert auf 5 % THC (Dronabinol) ausgeliefert und nach ärztlicher Vorgabe zur Abgabe an den Patienten zubereitet.

6.9.1 Cannabisblüten

Innerhalb von 30 Tagen dürfen 100 g Blüten verschrieben werden, ohne dass das Ausnahmekennzeichen „A“ gesetzt werden muss. Sollte es erforderlich sein, mehr

als 100 g zu verschreiben, so ist dies bei Verwendung eines „A“ erlaubt. ■ Abb. 6.7 zeigt beispielhaft, welche Angaben auf einem BtM-Rezept erforderlich sind.

Die verschiedenen Sorten unterscheiden sich in den Gehalten der beiden Cannabinoide Dronabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), aber auch nicht ausgewiesener anderer, gering konzentrierter Cannabinoide und Terpene, die die Gesamtwirkung beeinflussen. Jede Sorte weist einen charakteristischen „Fingerabdruck“ aus Cannabinoiden und Terpenen auf, der sich mittels Hochleistungsflüssigkeit-Chromatographie gut darstellen lässt.

Die einzelnen Sorten werden als Blüten in 5- oder 10-Gramm-Dosen abgegeben, wobei „granuliert“ bereits zerkleinert bedeutet.

Bis zum Herbst 2016 war die niederländische Firma Bedrocan BV der einzige Anbieter von Cannabisblüten in Deutschland. Diese werden von Fagron BV in den Niederlanden verpackt und von Fagron Deutschland sowie von Pedanios importiert (■ Tab. 6.3).

■ Tab. 6.3 THC/CBD-Gehalte der von Bedrocan angebotene Sorten von Cannabisblüten

Sorte	Gehalt THC	Gehalt CBD
Bedrocan	Ca. 22 %	Bis zu 1 %
Bedrobinol	Ca. 13,5 %	Bis zu 1 %
Bedica granuliert	Ca. 14 %	Bis zu 1 %
Bediol, granuliert	Ca. 6,3 %	Ca. 8 %
Bedrolite granuliert	Bis zu 1 %	Ca. 9 %

Im Herbst 2016 hat mit MedCann GmbH ein weiteres Unternehmen in Deutschland die Versorgung Deutschlands mit Medizinalcannabis des Cannabisproduzenten Tweed aus Kanada aufgenommen (■ Tab. 6.4). In Kanada ist es ebenfalls erlaubt, unter Überwachung durch die Kanadische Cannabisagentur Medizinalcannabis herzustellen. Dort besitzen 37 Unternehmen eine staatliche Lizenz zur Produktion (Stand Januar 2017).

■ Tab. 6.4 THC/CBD-Gehalte der Cannabisblüten des kanadischen Herstellers Tweed

Sorte	Gehalt THC	Gehalt CBD
Princeton (MCTK007)	Ca. 16,5 %	Bis zu 0,05 %
Houndstooth (MCTK001)	Ca. 13,5 %	Bis zu 0,05 %
Penelope (MCTK002)	Ca. 6,7 %	Bis zu 10,2 %
Argyle (MCTK005)	Ca. 5,4 %	ca. 7 %

Weitere fünf Sorten des kanadischen Herstellers Peace Naturals werden von dem Unternehmen Pedanios importiert (■ Tab. 6.5).

■ Tab. 6.5 THC/CBD-Gehalte der Cannabisblüten des kanadischen Herstellers Peace Naturals

Sorte	Gehalt THC	Gehalt CBD
Pedanios 22/1	Ca. 22 %	Bis zu 1 %
Pedanios 18/1	Ca. 18 %	Bis zu 1 %
Pedanios 16/1	Ca. 16 %	Bis zu 1 %
Pedanios 14/1	Ca. 14 %	Bis zu 1 %
Pedanios 8/8	Ca. 8 %	Ca. 8 %

Vorerst sind wir in Deutschland von der Einfuhr ausländischer Ware abhängig, da bei uns produzierte Ware erst dann zur Verfügung stehen wird, wenn die künftige deutsche Cannabisagentur Lizenzen zur Herstellung von Cannabisblüten vergeben hat, und deutsche Hersteller diese auch liefern können. Bis dahin wird es noch einige Zeit dauern.

Die Dosisfindung gestaltet sich bei der Inhalation von Cannabisblüten einfacher als bei der Einnahme oraler THC- oder nabilonhaltiger cannabisbasierter Medikamente. Da die Wirkung innerhalb von Sekunden eintritt und nach 20 Minuten ihr Maximum erreicht, kann die verträgliche und wirksame Dosis möglicherweise innerhalb weniger Stunden oder weniger Tage ermittelt werden.

Die Dosisfindung mittels Vaporisator sollte nach einem einheitlichen Muster erfolgen. Zunächst werden 25–50 mg Cannabisblüten einer bestimmten Sorte verdampft und davon mit einem Atemzug inhaliert. Feinwaagen, die auf 10 mg genau wiegen, können preiswert erworben werden. Nun sollte mindestens 60 Minuten gewartet werden, um zu sehen, ob diese Menge gut vertragen wird und wirksam ist. Falls die Dosis zu gering ist, kann diese Prozedur mehrmals bis zur Erzielung der gewünschten Dosis wiederholt werden.

Während Hazekamp et al. (2013) in einer niederländischen Studie mit 5540 Patienten auf eine durchschnittliche Tagesdosis von 0,68 g Blüten pro Tag kommen, wird in einer Umfrage der IACM von Tagesdosen im Bereich von 2–3 g berichtet.

Beispiel für eine Dosierungsanleitung für Cannabisblüten

Bitte beginnen Sie mit 3×25 mg der verordneten Sorte mittels Inhalation im Vaporisator. Wenn Sie es gut vertragen, steigern Sie am Folgetag auf 3×50 mg und am 3. Tag auf 3×75 mg und so fort bis die gewünschte therapeutische Wirkung eintritt. Falls Sie Nebenwirkungen verspüren, beispielsweise ein leichtes Schwindelgefühl, gehen Sie auf die vorherige Dosis zurück.

Falls Sie Nebenwirkungen verspüren, die Sie abends, nicht jedoch tagsüber gut tolerieren, beispielsweise eine Sedierung, so reduzieren Sie nur die 2 Dosen während des Tages und behalten die abendliche Dosis bei.

Wenn Sie eine gut verträgliche Dosis ermittelt haben, können Sie die Häufigkeit der Einzeldosen variieren, zwischen einmal und achtmal täglich, um so die optimale Frequenz der Einnahme für sich zu ermitteln.

In der Dosierungsphase sollte die Teilnahme am Straßenverkehr vermieden werden, bis Sie sich wieder sicher fühlen. Beachten Sie, dass ein Wechsel der Sorte die Wirkung verändern kann, sodass eine erneute Dosierungsphase erforderlich sein kann.

Verfügbar online: www.cannabis-med.org/german/dosierungsanleitung.rtf

Bei der Verschreibung von Cannabisblüten sollten sich Behandler und Patient bezüglich der zu verordnenden Sorten und Mengen verständigen. Die Therapieempfehlungen zu Einzel- oder Tagesdosen orientieren sich mehr an der individuellen Wirkung und Verträglichkeit als an spezifischen Erkrankungsbildern. Eine mit dem Arzt erstellte Anleitung zur Eindosierung kann hier hilfreich sein.

Cannabisblüten werden im Regelfall inhalativ genutzt. Die Beliebtheit der oralen Anwendung nimmt aber zu. Mit inhalativer Anwendung ist nicht nur die gebräuchliche Anwendung als Cannabiszigarette (Joint) gemeint, sondern vielmehr die mittels eines speziellen Verdampfers, eines Vaporisators, bei dem eine bestimmte Menge Cannabisblüten kontrolliert erhitzt und dann die daraus entstehenden Cannabinoid-Aerosole inhaliert werden.

Die systemische Bioverfügbarkeit liegt nach inhalativer Anwendung in der Größenordnung von 10–35 %. Nach Informationen von Storz & Bickel, dem Hersteller von zertifizierten Verdampfern in Tuttlingen, können geübte Nutzer Werte von 29–40 % erreichen. Dies ist erheblich höher als bei einer oralen Anwendung, wo sich aufgrund eines hohen First-Pass-Metabolismus

bei der Leberpassage Werte von deutlich unter 15 % ergaben. Diese lagen bei verschiedenen Untersuchungen bei durchschnittlich 5–6 % (Spanne: 3–12 %). Allerdings wird als erster Metabolit 11-OH-THC (11-Hydroxy-THC) gebildet, der ein ähnliches Wirkungsspektrum wie THC hat, sodass sich hinsichtlich der Wirksamkeit kein relevanter Unterschied zwischen oraler und inhalativer Aufnahme ergeben muss. Die orale Aufnahme wird nicht selten sogar als effektiver beschrieben.

6.9.2 Cannabisblütenextrakte

Extrakte aus Cannabisblüten zur oralen Anwendung werden bisher allein von der Firma Bionorica Ethics GmbH in Neumarkt in der Oberpfalz geliefert. Dabei handelt es sich um eine Lösung verschiedener Cannabinoide in Miglyol. Sie ist standardisiert und auf einen Gehalt von 5 % THC eingestellt. Das gelieferte Volumen beträgt 12 Milliliter und muss in der Apotheke auf den vorgegebenen Gehalt beziehungsweise die gewünschte Konzentration von THC eingestellt und in eine mit einem Tropfer versehene Flasche abgefüllt werden. Alternativ kann das Arzneimittel in einem Gefäß mit Pumpspender beziehungsweise Dosierpumpe geliefert werden. Der Patient nimmt dann die ärztlich angewiesene Menge oral zu sich.

● Abb. 6.9 zeigt ein solches BtM-Rezept für eine Erstverordnung, wobei der Arzt dem Patienten eine schriftliche Gebrauchsanweisung mitgeben muss.

Bei der Eindosierung eines Cannabisvollextrakts (mit definiertem Gehalt an THC), kann sich der Therapeut an den Empfehlungen zu reinem Dronabinol und den zugelassenen THC-haltigen Fertigarzneimitteln orientieren. Ist die erforderliche Einzel- und Tagesdosis ermittelt, so wird dem Patienten auf dem Rezept eine konkrete Vorgabe gemacht, welche Menge der verschriebenen Lösung als Einzeldosis einzunehmen ist und wie häufig dies erfolgen soll (● Abb. 6.10).

6.9.3 Optimale inhalative Anwendung

Für die inhalative Anwendung von Cannabisblüten sind derzeit in Deutschland (und weltweit) nur zwei Geräte zugelassen und verfügbar. Beide werden vom Unternehmen Storz & Bickel in Tuttlingen hergestellt und vertrieben: das stationär zu verwendende Gerät Volcano Medic (● Abb. 6.11) und der transportable Vaporisator Mighty Medic (● Abb. 6.12), den man auf Reisen oder zur Arbeit mitnehmen kann, um auch unterwegs notwendige Anwendungen durchführen zu können. Beides sind zertifizierte Medizinprodukte. Es gibt Patientenberichte, nach denen die Kosten hierfür von der Krankenkasse bereits übernommen wurden.

Bitte kräftig und deutlich schreiben.

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

Krankenkasse bzw. Kostenträger: **AOK Nordwest**

Name, Vorname des Versicherten: **Kanz Karla** geb. am **27.11.65**

Kassen-Nr.: **103456748** Versicherten-Nr.: **P8510003685** Status: **1**

Betriebsstätten-Nr.: **123456700** Arzt-Nr.: **987654321** Datum: **27.02.17**

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Cannabisblütenextrakt 25 mg THC/ml, 10 ml (entsprechend 250 mg THC)

Gemäß schriftlicher Anweisung

SSS-H

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag: Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer:

Abgabedatum in der Apotheke:

123456789

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: Taxe:

1. Verordnung:

2. Verordnung:

3. Verordnung:

Vertragsarztstempel

LANR: 987654321
Dr. med. Christoph Aller
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hauptstr. 3
10001 Musterstadt
Tel.: 0100/10020

Unverändert
BtM-Rp. (12/2011)

● Abb. 6.9 Verschreibung eines Extrakts aus Cannabisblüten | Erstverordnung, Einstiegsphase (Stand 02/17)

Bitte kräftig und deutlich schreiben.

Bundesdruckerei 01.13 Nachdruck verboten

Krankenkasse bzw. Kostenträger: **BKK Technoform**

Name, Vorname des Versicherten: **Nibel Brünhild** geb. am **17.06.55**

Kassen-Nr.: **985420314** Versicherten-Nr.: **Z987254773** Status: **5**

Betriebsstätten-Nr.: **123456700** Arzt-Nr.: **987654321** Datum: **28.02.17**

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

Cannabisblütenextrakt 25 mg THC/ml, 10 ml (entsprechend 250 mg THC)

Morgens und abends 2,5 mg einnehmen

SSS-H

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag: Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer:

Abgabedatum in der Apotheke:

123456789

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: Taxe:

1. Verordnung:

2. Verordnung:

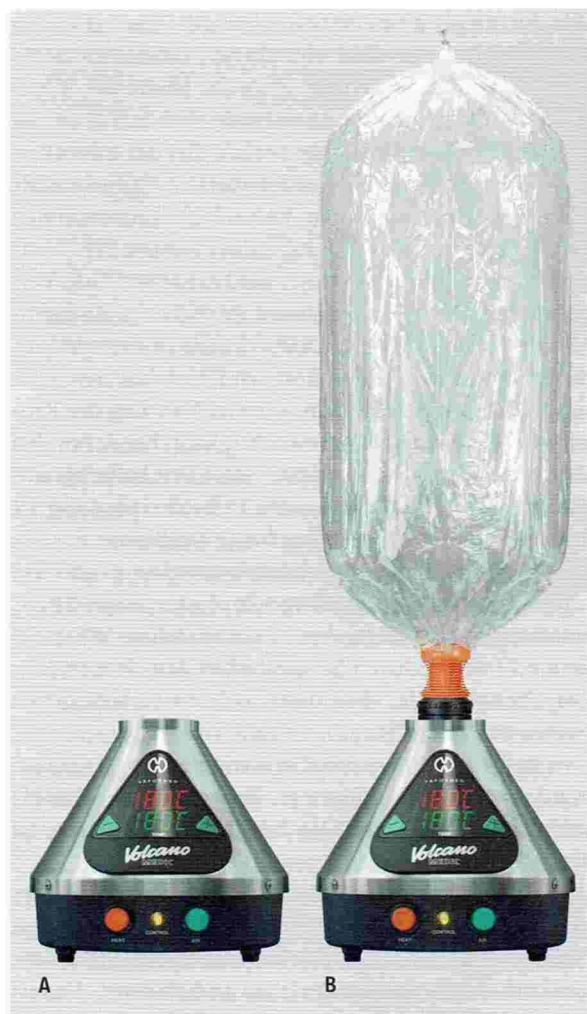
3. Verordnung:

Vertragsarztstempel

LANR: 987654321
Dr. med. Christoph Aller
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hauptstr. 3
10001 Musterstadt
Tel.: 0100/10020

Unverändert
BtM-Rp. (12/2011)

● Abb. 6.10 Verschreibung eines Extrakts aus Cannabisblüten | Folgeverordnung, wenn die wirksame und verträgliche Dosis ermittelt wurde (Stand 02/17)



● Abb. 6.11 A Volcano Medic, B Volcano Medic mit Ballon. Storz & Bickel GmbH

Funktionsweise

Grundsätzlich gibt es zwei Einsatzmöglichkeiten. Man kann zum einen in Alkohol gelöstes Dronabinol oder alkoholische Cannabis-Extrakte mittels beiliegendem Tropfenkissen verwenden, wobei hier zunächst in einem ersten Schritt bei einer niedrigeren Temperatur und eingeschalteter Luftpumpe der Alkohol abgedampft werden muss. Erst im zweiten Schritt werden die Cannabinoide dann durch Heißluft einwirkung umgewandelt (decarboxyliert) und können inhaliert werden. Für diese Form von Cannabis ist jedoch nur der Volcano Medic ausgelegt.

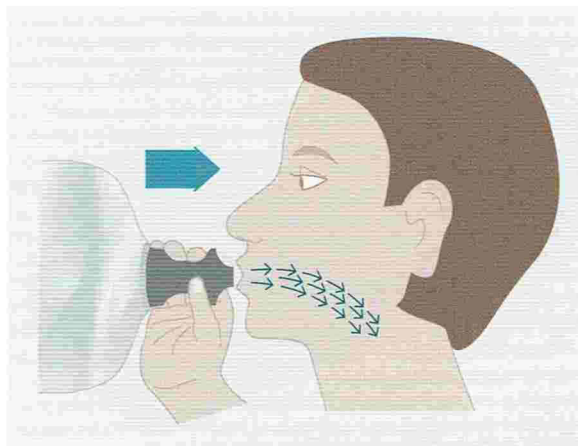
Zum anderen können zerkleinerte oder granuliert Cannabisblüten verwendet werden. Dazu gibt der Anwender eine bestimmte Menge der vorbereiteten Blüten in eine Füllkammer, die dann auf den Vaporisator aufgesetzt wird. Wenn die Blüten unzerkleinert vorliegen, müssen diese in der beiliegenden Kräutermühle zunächst etwas zerkleinert werden. Hierzu ist es vorteilhaft, die



● Abb. 6.12 Mighty Medic. Storz & Bickel GmbH

Blüten im Kühlschrank oder sogar im Gefrierfach aufzubewahren, da sie sich dann besser mahlen lassen. Ein Teil der derzeit verfügbaren Cannabissorten wird als Granulat angeboten, das direkt verwendet werden kann.

Anschließend werden die Cannabisblüten auf eine zuvor eingestellte Temperatur (ca. 180–210°C) erhitzt. Beim stationären Gerät Volcano Medic werden dann die aktiven Cannabinoide in aerosolischer Form in einen 12,5 Liter fassenden Ballon gepumpt. Dieser Ballon sitzt auf dem Vaporisator und ist mit einem Ventil versehen, welches verhindert, dass das Aerosol unkontrolliert ausströmen kann. Wenn der Ballon komplett befüllt ist, wird er abgenommen und das Mundstück aufgesetzt. Damit ist dann eine gezielte Einnahme der Aerosole möglich, da man den Inhalt aktiv inhalieren muss. Die Inhalation sollte innerhalb von zehn Minuten nach Befüllung des Ballons abgeschlossen sein (● Abb. 6.13). So lange bleiben die Aerosole gasförmig stabil, ehe sie dann im Laufe der Zeit kondensieren und sich an der Ballonwand niederschlagen und damit für



● **Abb. 6.13** Inhalieren der aktiven Cannabinoide aus dem stationären Vaporisator Volcano Medic. Nach Storz & Bickel GmbH

eine Inhalation verloren sind. Der Vorteil des Ventilballons ist, dass dieser eine komfortable Anwendung unabhängig vom Dampferzeuger erlaubt, so kann man damit z. B. in den Garten gehen oder auch gefahrlos im Bett inhalieren, da er weder heiß noch elektrisch ist.

In die Füllkammer des Volcano Medic können Mengen von bis zu 1000 mg zerkleinerter oder granulierter Cannabisblüten eingebracht werden. Für eine reproduzierbare Dosierung sollte eine Menge an Cannabisblüten gewählt werden, die für genau eine Befüllung des Ballons ausreicht. Um Verschwendung zu vermeiden, sollten daher nur geringe Mengen wie z. B. 100 mg verwendet werden. Dies ist vor allem für neue und ungeübte Anwender sinnvoll.

Erfahrene Anwender können die Füllkammer auch ganz befüllen und aus einer Füllkammer-Befüllung nach und nach mehrere Ballons abfüllen, auch über Tage hinweg. Der schnelle Wirkungseintritt von ca. 2–3 Minuten bei der Inhalation ermöglicht dem erfahrenen Anwender eine Titrierung (Selbstdosisfindung).

■ **MERKE** Die Füllmenge (Quantität), der Wirkstoffgehalt (Qualität), die Verdampfungstemperatur und im geringeren Maße die Oberfläche (Zerkleinerungsgrad) hat einen wesentlichen Einfluss auf die Menge an verdampften und damit inhalierbaren Cannabinoiden.

Als Faustregel beim Verdampfen gilt, dass etwa ein Drittel der in der Blüte enthaltenen Cannabinoide in den Blutkreislauf gelangen. Etwa die Hälfte der in der Blüte vorhandenen Cannabinoide kondensieren im Gerät oder bleibt im Träger zurück. Bei der Inhalation werden dann etwa $\frac{2}{3}$ der inhalierten Cannabinoide über die Lungenbläschen (Alveolen) aufgenommen und geraten so in den Blutkreislauf (systemische Aufnahme). Das restliche Drittel wird exhaliiert. Zum Vergleich: Bei der oralen Aufnahme gelangt etwa ein Zehntel der eingenommenen Cannabinoide in den systemischen Blutkreislauf, der Rest wird metabolisiert bzw. ausgeschieden. Je nachdem, wie viel Nahrung der Patient vorher zu sich genommen hat, kann bei der oralen Aufnahme der Wirkungseintritt etwa eine halbe bis ein- einhalb Stunden dauern, eine Selbstdosisfindung ist hier daher nicht so einfach zu bewerkstelligen.

Bei Beachtung der Gebrauchsanweisung und bei einer finalen Verdampfungstemperatur von 210°C ergeben sich die folgenden in den Tabellen (■ Tab. 6.6 und 6.7) aufgeführten beispielhaften Anhaltswerte für die Cannabinoide THC und CBD aus verschiedenen Sorten von Hanfblüten.

Um diese Werte zu erreichen, muss so lange inhaliert werden, bis beim Ausatmen kein Aerosol (Dampf) mehr zu erkennen ist. Der Inhalt der Füllkammer ist dann aufgebraucht.

Beim transportablen und akkubetriebenen **Mighty Medic** gibt es weder Pumpe noch Ballon wie beim Volcano, daher muss der Anwender die Luft per Lungenkraft durch das Gerät ziehen (● Abb. 6.14). Das ist etwas weniger komfortabel als beim Volcanoballon, da dieser praktisch keinen Zugwiderstand entgegengesetzt. Beim Mighty Medic ist derzeit nur die Anwendung von Cannabisblüten möglich, nicht jedoch die von alkoholischen Lösungen. Es gibt zwar vom Hersteller mit Tropfenkissen ausgestattete Dosierkapseln zu kaufen, allerdings gibt es noch niemanden, der diese mit Dronabinol oder Cannabisextrakten ausrüstet und dabei das Lösungsmittel Alkohol entfernt. Das Gerät ist zur Mitnahme ebenso geeignet, wie zur vorübergehenden Anwendung zuhause, im Krankenhaus oder in der Arztpraxis. Das Fassungsvermögen des transportablen Geräts ist geringer als das des stationären. Hier portioniert sich der Patient oder jemand vom Pflegepersonal

■ **Tab. 6.6** Anhaltswerte für Hanfblüten mit z. B. einem Cannabinoidgehalt von 19 % THC und 0 % CBD

Hanfblütenmenge (Dosierkapsel)	Cannabinoidgehalt der Hanfblütenportion	Cannabinoidgehalt im Aerosol (Dampf)	Cannabinoidgehalt im Blutkreislauf (systemische Verfügbarkeit) nach der Inhalation
50 mg	THC: 9,5 mg	Ca. 5 mg	Ca. 3 mg
100 mg	THC: 19 mg	Ca. 9,5 mg	Ca. 6 mg
150 mg	THC: 28,5 mg	Ca. 14 mg	Ca. 9,5 mg

■ Tab. 6.7 Anhaltswerte für Hanfblüten mit z. B. einem Cannabinoidgehalt von 6 % THC und 7,5 % CBD

Hanfblütenmenge (Dosierkapsel)	Cannabinoidgehalt der Hanfblütenportion	Cannabinoidgehalt im Aerosol (Dampf)	Cannabinoidgehalt im Blutkreislauf (systemische Verfügbarkeit) nach der Inhalation
50 mg	THC: 3 mg	Ca. 1,5 mg	Ca. 1 mg
	CBD: ca. 3,2 mg	Ca. 1,6 mg	Ca. 1,1 mg
100 mg	THC: 6 mg	Ca. 3 mg	Ca. 2 mg
	CBD: ca. 7,5 mg	Ca. 3,7 mg	Ca. 2,3 mg
150 mg	THC: 9 mg	Ca. 4,5 mg	Ca. 3 mg
	CBD: ca. 11 mg	Ca. 5,5 mg	Ca. 3,5 mg

50, 100 oder 150 mg Cannabisblüte in mitgelieferten Dosierkapseln. Mit der Lieferung des Geräts erhält der Patient acht solcher Dosierkapseln, mithilfe derer man dann komfortabel die Tagesdosierungen vorbereiten und diese gegebenenfalls mitnehmen kann. Diese Dosierkapseln sind offiziell Einmalartikel. Sie können in der Praxis jedoch durchaus nach Gebrauch gereinigt und vielfach verwendet werden.

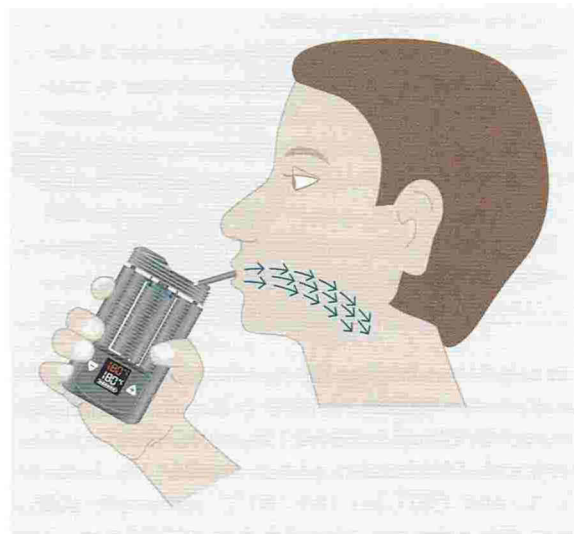
Die eingesetzte Cannabismenge in der Dosierkapsel wird im Gerät erhitzt und nach Erreichen der Verdampfungstemperatur (ca. 180 °C) strömen beim Inhalieren die aktiven Cannabinoid-Aerosole in das auf der Oberseite befindliche Kühlteil. Von dort aus werden dann die Cannabinoide über ein am Mundstück aufgestecktes Lippenteil aus Kunststoff (Verbrauchsmaterial, muss nach Anwendung entsorgt werden) direkt inhaliert. Dieses Lippenteil ist zum Einmalgebrauch gedacht und muss nach der Anwendung entsorgt werden.

Hochkonzentrierte Dämpfe können durchaus Reizungen der Atemwege (Hustenanfälle) auslösen. Die Verdampfungstemperatur ist dann abzusenken. Man sollte ganz bewusst inhalieren und die Luft etwa 5 Sekunden lang anhalten.

Um die Wirkstoffmenge im Cannabis vollends auszuschöpfen, kann man die Temperatur auf bis zu 210 °C erhöhen und den Vorgang solange wiederholen, bis beim Ausatmen kein Dampf mehr erkennbar ist. Dann ist der Inhalt der Dosierkapsel aufgebraucht. Für Menschen mit Lungen- oder Atemwegserkrankungen ist die inhalative Applikation von Cannabinoiden nur eingeschränkt zu empfehlen.

6.9.4 Optimale orale Anwendung

Die Bundesopiumstelle und das Büro für medizinisches Cannabis beim niederländischen Gesundheitsministerium führen als mögliche orale Einnahmeform von Cannabisblüten neben der Inhalation die Teezubereitung an. Allerdings stellt die Zubereitung eines Cannabisbistees nach einer Untersuchung an der Universität Leiden aus dem Jahr 2007 kein optimales Verfahren zur Aufnahme von Cannabinoiden dar. Danach führt eine



● Abb. 6.14 Anwendung des transportablen Mighty Medic Verdampfers. Nach Storz & Bickel GmbH

Erhitzung für einen Zeitraum von 5–10 Minuten auf 100 °C nur zu einer unvollständigen Decarboxylierung der Cannabinoide und daher nur zu einer vergleichsweise geringen pharmakologischen Wirkung. Eine einfache Optimierungsmöglichkeit besteht in einer Decarboxylierung des Pflanzenmaterials im Backofen (siehe unten). Alternativ kann der Tee aber auch 60 Minuten gekocht werden, wie dies für Teezubereitungen in der chinesischen Medizin für harte und mineralische Stoffe praktiziert wird. Dem Tee muss unbedingt etwas Sahne zugesetzt werden, damit sich die kaum wasserlöslichen Cannabinoide gut im Getränk lösen.

Beispiel für eine Dosierungsanleitung für eine Teezubereitung

Kochen Sie 0,1 g Cannabisblüten 60 Minuten lang in 300 ml kochendem Wasser, dem Sie einen Teelöffel Sahne hinzugefügt haben. Trinken Sie nach dem Abkühlen und Umrühren davon morgens und abends jeweils die Hälfte. Sie können ihn kalt oder warm trinken und nach Belieben süßen.

Wenn Sie es gut vertragen, steigern Sie am nächsten Tag auf 0,15 g Cannabisblüten auf 300 ml Wasser und so fort. Wenn Sie Nebenwirkungen verspüren, beispielsweise ein leichtes Schwindelgefühl, gehen Sie auf die vorherige Dosis zurück.

Wenn Sie Ihre optimale Dosis ermittelt haben, können Sie den Tee für mehrere Tage im Voraus herstellen und im Kühlschrank aufbewahren.

In der Dosierungsphase sollte die Teilnahme am Straßenverkehr vermieden werden, bis Sie sich wieder sicher fühlen.

Verfügbar online: www.cannabis-med.org/german/dosierungsanleitung.rtf

Cannabisblüten können für eine Stunde auf 100–110 °C im Backofen erhitzt werden (► Kap. 3.4). Alternativ können die Blüten bei etwa 130–140 °C für einen Zeitraum von 10 Minuten erhitzt werden. Da THC bei 157 °C und CBD bei 160–180 °C verdampft, sollten keine Temperaturen oberhalb von 150 °C verwendet werden. Dieses Pflanzenmaterial kann dann nach Belieben weiterverwendet werden, etwa zur Herstellung eines Cannabisblüten-Tees. Das zerkleinerte und abgewogene Material kann aber auch anderweitig und unmittelbar oral eingenommen werden, etwa in einen Joghurt gerührt. Die Aufbewahrung der decarboxylieren und zerkleinerten Pflanzenteile erfolgt am besten im Kühlschrank.

Nach einer Untersuchung an der Universität Leiden aus dem Jahr 2013 zur Herstellung von Cannabisextrakten besteht eine einfache und gute Möglichkeit für die Herstellung eines Extrakts im Bereich des Siedepunkts von Wasser. Bei 100 °C sollte das Pflanzenmaterial in Pflanzenöl für eine Zeitdauer von ein bis zwei Stunden erhitzt werden. So kann eine definierte Menge Cannabisblüten in etwas Speiseöl (Olive, Raps, Kokos etc.) gegeben werden, das dann in einem kochenden Wasserbad für ein bis zwei Stunden erhitzt wird, beispielsweise 5 g in 100 ml Rapsöl. Die Cannabinoide und Terpene gelangen aus der Pflanze in das Öl und werden gleichzeitig decarboxyliert. Zugleich wird immer ein Extrakt mit reproduzierbarer Cannabinoid-Konzentration gewonnen.

Optimale Decarboxylierung

- Wenige Sekunden beim Rauchen: 500–800 °C.
- Wenige Sekunden beim Erhitzen mit einem Verdampfer (Vaporisator): 210 °C.
- Erhitzung im Backofen für 10 Minuten: 130–140 °C.
- Erhitzung im Backofen für 1–2 Stunden: 100–110 °C.

6.10 Cannabidiol

Die oralen Dosen bei einer Behandlung mit CBD betrugen in klinischen Studien zwischen 32 und 1500 mg für Erwachsene und 2–25 mg/kg Körpergewicht für Kinder. Diese Dosen werden normalerweise auf zwei Gaben verteilt, also beispielsweise morgens und abends zum Essen jeweils 100 mg. Allerdings geben viele Patienten bereits gewünschte therapeutische Wirkungen deutlich unterhalb dieser klinisch getesteten Dosen an.

Kinder mit Epilepsie erhielten in einer klinischen Studie mit dem CBD-Extrakt Epidiolex® eine konstante Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht zusätzlich zu ihren aktuellen Epilepsiemedikamenten. Die tägliche Dosis wurde langsam bis zum Auftreten einer Unverträglichkeit oder dem Erreichen einer maximalen Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Erfahrungen von Ärzten, die Kinder mit Epilepsie behandeln, zeigen aber, dass manchmal auch schon eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht wirksam sein kann. Dies würde bei einem 25 kg schweren Kind einer Tagesdosis von 50 mg entsprechen.

Literatur

AbbVie-Information, Anbieter von Marinol®. Verfügbar unter: www.marinol.com/hcp/dosing-appetite-stimulation (Download 21.08.2016)

Anwendungshinweise für Dronabinol-Patienten, THC Pharm GmbH, Frankfurt/M

Fachinformation Canemes®, Stand Oktober 2016

Fachinformation Sativex®, Stand März 2015

FDA-Information zu Marinol®. Verfügbar unter: www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf (Download 21.08.2016)

Fünfundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2011 Teil I Nr. 22, ausgegeben zu Bonn am 17. Mai 2011

Grotenhermen F (Hrsg.). Cannabis und Cannabinoide: Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial. 2. Aufl., Verlag Hans Huber, Göttingen 2004

Grotenhermen F. Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids. J Cannabis Ther; 3(1):3–51, 2003

- Grotenhermen F. Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. *J Cannabis Ther*; 4(1):29–78, 2004. Verfügbar unter: www.cannabis-med.org/data/pdf/2004-01-2.pdf
- Grotenhermen F. Die optimale Decarboxylierung von THC und CBD durch Erhitzung. Verfügbar unter: <http://medical-cannabis-declaration.org/teil-6/?lang=de> (Zugriff 09.01.2017)
- Grotenhermen F. Hanf als Medizin: Ein praxisorientierter Ratgeber. Überarbeitete und aktualisierte Neuauflage der 1. Aufl. von 2004, Nachtschatten Verlag, Solothurn 2015
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokin*; 42(4):327–360, 2003
- Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Dtsch Arztebl Int*; 109(29–30):495–501, 2012
- Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grotenhermen F, Brenneisen R, Mäder M. The treatment of spasticity with Delta(9)-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*; 45(8):551–62, 2007
- Hazekamp A, Bastola K, Rashidi H, Bender J, Verpoorte R. Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea. *J Ethnopharmacol*; 113(1):85–90, 2007
- Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands 2013. *European J Clin Pharmacol*; 69:1575–1580, 2013
- Hazekamp A, Ware MA, Müller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids – an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs*; 45(3):199–210, 2013
- Herdegen T. Wann Cannabis helfen kann. Vom Stellenwert von Cannabinoiden in der Therapie. *Dtsch Apoth Ztg*; 154(31):28–31, 2015
- Kiefer A. Symposium der Bundesapothekerkammer: Cannabis als Arzneimittel – Fakten und Herausforderungen. Berlin 21. Juni 2016
- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS, Abrams DI. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*; 16(4):543–550, 08 Mar 2012
- Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology*; 74(3):208–212, 1981
- Romano LL, Hazekamp A. Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids*; 1(1):1–11, 2013
- Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? *BMJ*; 329:253–257, 2004
- Therapie mit Cannabinoiden: Die Rezeptursubstanz Dronabinol in der Praxis. Information für Fachkreise. 3. Aufl., THC Pharm GmbH, Frankfurt am Main 2016
- Thomson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*; 25(3):363–72, 1973
- Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medical extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*; 10:434–441, 2004
- WHO, 34th ECCD, 2006/4.2; Expert Committee on Drug Dependence, Weltgesundheitsorganisation, Assessment of Dronabinol and its stereoisomers, 2006
- www.gwpharm.com/about-us/news/gw-announces-newepidiolex%C2%AE-cbd-positive-phase-3-data-dravet-syndromeand-lennox (Zugriff 27.12.2016)

7 Spezielle Themen aus der Praxis

7.1 Cannabis, Cannabinoide und die Teilnahme am Straßenverkehr

Autofahren und die Verwendung illegaler Betäubungsmittel schließen sich aus – wie das Fahren unter Alkoholeinfluss. Das ist Anlage 4 der Fahrerlaubnisverordnung (FeV) zu entnehmen. Anders sieht die Rechtslage aus, wenn man ein BtM als Patient im Zusammenhang mit einer entsprechenden Erkrankung einnehmen muss, also aus medizinisch-therapeutischen Gründen. Hier ist das Fahren grundsätzlich zulässig. So heißt es im § 24a, Satz 2, des Straßenverkehrsgesetzes: „Ordnungswidrig handelt, wer unter der Wirkung eines in der Anlage zu dieser Vorschrift genannten berauschenden Mittels im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Eine solche Wirkung liegt vor, wenn eine in dieser Anlage genannte Substanz im Blut nachgewiesen wird. Satz 1 gilt nicht, wenn die Substanz aus der bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt.“ Analog unterscheidet auch die Fahrerlaubnisverordnung zwischen der illegalen Verwendung von Drogen und der Einnahme von Arzneimitteln. So heißt es in einem Merkblatt des Bundesverkehrsministeriums: „Während der illegale Konsum von Betäubungsmitteln (außer Cannabis) die Fahreignung nach Anlage 4 Nr. 9.1 FeV ausschließt, führt die Einnahme von Medikamenten nur dann zum Ausschluss der Fahreignung, wenn es zu einer Beeinträchtigung des Leistungsvermögens unter das erforderliche Maß kommt (Anlage 4 Nr. 9.6.2 FeV)“. Voraussetzung ist dafür allerdings, dass der Patient sich in einem stabilen, gut eingestellten Zustand befindet und die Einnahme des betreffenden BtM seinen Allgemeinzustand nicht wesentlich negativ beeinflusst – und dass sich der Patient vor Fahrtantritt kritisch hinterfragt.

Grundsätzlich ausgeschlossen werden muss das Autofahren zu Beginn einer Cannabistherapie, also wenn der Patient sich in der Phase der Titrierung befindet und die wirksame Dosis ermittelt wird. Hier gelten dieselben Anforderungen wie bei der Einstellung eines Opioids zur Schmerzbehandlung. Bei der Behandlung

mit Stoffen wie Morphin oder Fentanyl wird empfohlen, ein bis zwei Wochen der Behandlung abzuwarten. Aus der Erfahrung von Ärzten heraus, die Cannabis-Patienten betreuen, gilt bei einer Cannabis-Therapie dasselbe. Bei der Erhöhung einer nicht mehr ausreichenden Dosierung von Cannabis sollte eine erneute mehrtägige Stabilisierungsphase angeschlossen werden.

Wenn ein Cannabis-Patient mit einer Fahrerlaubnis der Führerscheingruppe 1 (PKW bis maximal 3,5 t (inklusive Anhänger), diverse Motorradführerscheine, Führerscheine für Kleinkraftfahrzeuge und vierrädrige Leichtkraftfahrzeuge, selbstfahrende Arbeitsmaschinen sowie für land- und forstwirtschaftliche Maschinen – Klassen A, A1, B, BE, M, S, L und T) stabil eingestellt ist und seine körperlichen Fähigkeiten es zulassen, so darf er ein Kraftfahrzeug führen.

Besondere Anforderungen gelten für Patienten unter einer Cannabis-Therapie wenn diese einen Führerschein der Gruppe 2 (LKW und Bus: Klassen C, C1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E oder die Fahrerlaubnis zur Fahrgastbeförderung) beantragen oder verlängern wollen. Hier muss nach §§ 11 und 48 der FeV eine Begutachtung gemäß Anlage 5 vorgenommen werden, um an eine Fahrerlaubnis zu gelangen. Diese Begutachtung dürfte vermutlich häufiger zu einer Ablehnung des Antrages führen.

7.2 Mitnahme von cannabisbasierten Medikamenten ins Ausland

Dieser Punkt ist für Patienten wichtig, die unter einer Cannabistherapie stehen und ins Ausland verreisen wollen oder dort beruflich unterwegs sein müssen. Durch eine Änderung dieser Verordnung wird die erlaubnisfreie Mitnahme von Blüten oder Extrakten durch einen Patienten ermöglicht. Wie bei anderen zur Therapie eingesetzten BtM kann die vom Reisenden benötigte Medikation mitgeführt werden. Allerdings gilt auch dies nur für die Mitnahme durch den Patienten selbst, ein Mitbringen von Cannabisblüten oder

-extrakten von Angehörigen oder Freunden für einen längere Zeit im Ausland lebenden Patienten ist nicht erlaubt. Notwendig für die Mitnahme der Medikation ist das Mitführen des EU-weit gültigen Formulars Schengen gemäß Artikel 75 des Durchführungs-Abkommens, das dann von der im jeweiligen Bundesland zuständigen Stelle beglaubigt werden muss. Alternativ hat die Bundesopiumstelle ein weiteres Formular erstellt, das denselben Zweck erfüllt.

Die Webseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert über die Mitnahme von Betäubungsmitteln bei Auslandsreisen. Weitere Informationen bietet auch das Auswärtige Amt (www.auswaertiges-amt.de). Dort finden sich auch die Auslandsvertretungen der Bundesrepublik Deutschland in anderen Ländern.

Vor dem Mitführen von cannabis-haltigen Arzneimitteln ins Ausland sollte man sich bei der deutschen Botschaft oder einem Konsulat des Ziellandes erkundigen, ob es überhaupt möglich ist, mit Cannabisblüten oder -extrakten dorthin einzureisen. Andernfalls würde man sich im betreffenden Land eines Drogenvergehens schuldig machen, obwohl man nur den persönlichen Bedarf zur Behandlung der jeweils bestehenden Erkrankung mit sich führt.

Die Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e. V. (ACM) hat eine Anzahl deutscher Botschaften zu diesem Thema angeschrieben (www.cannabis-med.org). Beispielsweise weist die deutsche Botschaft in Frankreich darauf hin, dass das Schengen-Formular völlig ausreichend ist, die deutsche Botschaft in Belgien empfiehlt, Kontakt zu einer belgischen Bundesbehörde aufzunehmen, während die Botschaft in Mexiko ihrem Antwortschreiben ein eigenes Formular zur Mitführung von Betäubungsmitteln angehängt hat.

Literatur

AVP, Arzneiverordnung in der Praxis, Therapieempfehlungen der Deutschen Ärzteschaft, 3. Aufl., 2007

Bundesanstalt für Straßenwesen, Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit Heft M 115, Gültig ab 01. Mai 2014

Merkblatt des Bundesministeriums für Verkehr und digitale Infrastruktur, November 2015

7.3 Weiterführende Informationsquellen

Das Internet bietet eine Anzahl aktueller Informationsquellen zum therapeutischen Einsatz cannabisbasierter Medikamente, darunter die IACM (Internationale Arbeitsgemeinschaft für Cannabinoidmedikamente e. V.), das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), die Hersteller und Vermarkter von

entsprechenden Medikamenten sowie Importeure von Cannabisblüten.

7.3.1 IACM

Auf der Internetseite der IACM können kostenlos zwei Newsletter abonniert werden, die in zweiwöchigen Abständen erscheinen. Die IACM-Informationen berichten über neueste wissenschaftliche Erkenntnisse und internationale Entwicklungen. Die ACM-Mitteilungen befassen sich mit Neuigkeiten im deutschen Sprachraum. Datenbanken und Suchfunktionen erlauben die Suche nach spezifischen Themen.

IACM

(Internationale Arbeitsgemeinschaft für Cannabinoidmedikamente e. V.)

Am Mildeweg 6

59602 Rüthen

Telefon: 02952-9708572

E-Mail: info@cannabis-med.org

Webseite: www.cannabis-med.org

7.3.2 BfArM

Das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) bietet ebenfalls eine Suchfunktion und einen monatlichen Newsletter. Informationen zu den Möglichkeiten der medizinischen Verwendung von Cannabisprodukten in Deutschland finden sich hier:

http://www.bfarm.de/DE/Service/FAQ/_functions/Bundesopiumstelle/Cannabis/cannabis_liste.html?nlId=7801442

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228-993070

E-Mail: btm@bfarm.de

Webseite: www.bfarm.de

7.3.3 Hersteller und Vertriebsfirmen

Sativex®

Hersteller von Sativex®:

GW Pharma Ltd

Großbritannien

Webseite: www.gwpharm.com

Vermarktung von Sativex® in Deutschland:

Almirall Hermal GmbH

Scholtzstraße 3

21465 Reinbek

Webseite: www.almirall.de

Canemes®

Vermarktung von Canemes® in Deutschland:

AOP Orphan Pharmaceuticals AG Deutschland
Dorfstraße 4
82418 Hofheim
Webseite: www.aoporphan.de

Dronabinol und Cannabidiol

Herstellung und Vertrieb von Dronabinol:

Bionorica Ethics GmbH
Kerschensteinerstraße 11–15
92318 Neumarkt
Webseite: www.bionorica-ethics.de

Herstellung und Vertrieb von Dronabinol und Cannabidiol:

THC Pharm GmbH
Offenbacher Landstr. 368 D
60599 Frankfurt/Main
Webseite: www.thc-pharm.de

Vertrieb von Dronabinol:

Fagron GmbH & Co KG
Von-Bronsart-Straße 12
22885 Barsbüttel
Webseite: www.fagron.de

Vaporisatoren

Herstellung und Vertrieb von Vaporisatoren:

Storz & Bickel GmbH & Co KG
Rote Straße 1
78532 Tuttlingen
Webseite: www.storz-bickel.com

7.3.4 Importeure von Medizinal-cannabisblüten

Fagron GmbH & Co. KG
Von-Bronsart-Straße 12
22885 Barsbüttel
Webseite: www.fagron.de

MedCann GmbH
Lanzstraße 20
68789 St. Leon-Rot (bei Heidelberg)
Webseite: www.medcann.de

Pedarios GmbH
Eberhard-Roters-Platz 11
10965 Berlin
Webseite: www.pedarios.de

7.3.5 Vertrieb von Cannabisblütenextrakt

Bionorica Ethics GmbH
Kerschensteinerstraße 11–15
92318 Neumarkt
Webseite: www.bionorica-ethics.de

Sachregister

A

Abhängigkeit 9, 23
 – Kriterien 23
 ADHS 16, 22
 AEA s. N-Arachidonylethanolamid
 2-AG s. 2-Arachidonoylglycerol
 Aids-Therapie 16 ff., 24 f.
 Akne inversa 16
 Alkohol
 – Abhängigkeit 16
 – Wechselwirkung 26
 Anandamid 2, 9 ff.
 Anbau 4 ff.
 – Überwachung 6
 Anorexie s. Appetitlosigkeit
 Antispastika, Wechselwirkung 26
 Anwendung, orale s. Einnahme, orale
 Appetitlosigkeit 16 ff.
 – Entzugssymptom 24 f.
 – klinische Studien 17 f.
 – Tagesdosis 33
 N-Arachidonylethanolamid 9
 2-Arachidonoylglycerol 9 f.
 Arteriosklerose, Endocannabinoid 10
 Arthritis 16
 Arthrose 16
 Arzneimittel, cannabisbasierte
 – Auswahlkriterien 29
 – Kostenerstattung 30 f.
 – Verschreibung 35 f.
 – Zulassung 29
 – Zulassungsverfahren 19 f.
 Asthma 16
 Aubert-Roche 1
 Auslandsreise 6, 46 f.
 Ausnahmeerlaubnis, BtMG 4 f., 16
 Ausnahmekennzeichen 5, 37 f.
 Auswahlkriterien
 – Cannabissorte 8, 29
 – Medikament, cannabisbasiertes 29
 Autismus 16
 Autofahren 46

B

Bedrocan 38
 Begleiterhebung, nichtinterventionelle 6, 30
 Belastungsstörung, posttraumatische 16 f., 19
 Benzodiazepine
 – Abhängigkeit 16
 – Wechselwirkung 26
 Betäubungsmittelgesetz (BtMG), Änderung am 4 f., 30
 BfArM, Cannabisagentur 6, 30
 bipolare Störung 16

Blüten s. Cannabisblüten
 Botanik 7 f.

C

Canemes® 31, 35 ff.
 – Dosisfindung 37
 – Verschreibung 36
 Cannabichromen, Wirkung 8
 Cannabidiol 18 f., 44
 – Gehalt 8
 – Verstoffwechselung 25
 – Wechselwirkung 26 f.
 – Wirkung 8, 11, 19, 29
 Cannabigerol, Wirkung 8
 Cannabinoide 8
 – Decarboxylierung 13
 – Entdeckung 2
 – Pharmakokinetik 11 ff.
 – Wechselwirkung 26
 Cannabinoidrezeptoren 9 ff.
 Cannabis
 – Anbau 4 ff.
 – Bestandteile, chemische 8
 – Sorten 7
Cannabis indica 7 f.
Cannabis ruderalis 7 f.
Cannabis sativa 7 f.
 Cannabisagentur 6, 30
 Cannabisblüten 37 ff.
 – Anwendung 43 f.
 – Cannabinoidgehalt 42
 – Dosieranleitung, Beispiel 39
 – Dosierung 32 f.
 – Dosisfindung 38
 – Einstufung 5
 – Herkunft 30
 – Höchstmenge 37
 – Sorten 38
 – Tee 43 f.
 – Verschreibung 31, 37
 Cannabisblütenextrakt 37, 39
 – Dosierung 32
 – Dosisfindung 39
 – Einstufung 5
 – Verschreibung 40
 Cannabiskonsumstörungen 23
 Carboxylsäure 13
 CBC s. Cannabichromen
 CBD s. Cannabidiol
 CBG s. Cannabigerol
 CB-Rezeptoren 8 ff.
 Chemotherapie 16 ff.
 Colitis ulcerosa 16
 Colon irritabile 16
 COPD 16, 23
 Cytochrom P450 (CYP450) 25 f.

D

Decarboxylierung 13 f., 43 f.
 Depression 16, 18, 23
 Dosierung 31 f.
 Dosierkapsel 42 f.
 Dronabinol 32 ff.
 – Dosierung 32
 – Dosierungsanleitung, Beispiel 34
 – Fertigarzneimittel 34 f.
 – Herstellungssatz 32
 – Höchstmenge 31
 – THC-Isomer 8
 – Verschreibung 33 f.
 Dyskinesie 16, 19
 Dystonie 16 f., 19

E

Einnahme, orale 14
 – Wirkdauer 12
 – Wirkungseintritt 11 f.
 Einnahmefrequenz 31
 Einnahmezeitpunkt, geeigneter 31
 Endocannabinoid 9 ff.
 Endocannabinoidmangel-Syndrom 8
 Endocannabinoidsystem 8 ff., 16
 – Entdeckung 2
 – Neurotransmitter 10
 Entzugssymptome 24, 31
 Epidiolex® 19, 44
 Epilepsie 16 ff.
 – klinische Studien 19, 27, 44
 Erbrechen 16 ff., 22
 – klinische Studien 17 f.
 – Tagesdosis 33
 Erstattung s. Kostenerstattung
 Extrakt s. Cannabisblütenextrakt

F

Fibromyalgie 16
 First-Pass-Effekt 11 f., 39

G

G-Protein-gekoppelter Rezeptor 9
 Gastritis 16
 Gedächtnisverlust, Therapie 9 f.
 Gehalt
 – CBD 8
 – THC 7 f.
 Genehmigung, durch Krankenkasse 30
 Geschichte 1 f., 5
 Gesetzesänderung 5 f.
 Gesetzeslage, aktuelle 4 ff.
 Glaukom 16 f.

H

Haut, Endocannabinoide 11
 Hemmung, retrograde 9
 Hepatitis C 16
 Herstellungssset, Dronabinol 32
 Herzinfarktrisiko 25
 Herzkreislauferkrankungen, Endocannabinoide 10
 Heuschnupfen 16
 HIV-Therapie 16 ff., 25
 Höchstmeng, Verschreibung 5, 31
 Hyperhidrosis 16
 Hypnotika, Wechselwirkung 26

I

Immunsystem, Endocannabinoide 10 f.
 Import 6, 37 f.
 Impotenz 16
 Indikationen 16 ff.
 – Voraussetzungen 5
 Inhalation 14, 39 ff.
 – Bioverfügbarkeit 11 f., 39
 – Cannabinoidgehalt 42
 – Dosisfindung 38
 – Wirkdauer 12
 – Wirkungseintritt 11 f., 42
 Insomnie s. Schlafstörung

K

Kachexie 16, 18
 – Tagesdosis 33
 Kapseln, Fertigarzneimittel 36 f.
 klinische Studien 17 ff.
 Knochen, Endocannabinoide 10
 Kontraindikationen 25
 koronare Herzerkrankung 22
 Kostenerstattung, durch Krankenkasse 4 f., 30
 Krankenkasse
 – Genehmigung 5, 30
 – Kostenerstattung 4 f., 30
 Krebs-Therapie 16 ff.
 – klinische Studien 17 f.

L

Langzeitanwendung 23

M

Magen-Darm-Trakt, Endocannabinoide 10
 Marihuana 21
 Medizinalcannabis, Herstellung 6
 Metabolisierung, THC 11
 Mighty Medic 39 ff.
 Migräne 16, 31
 Morbus Alzheimer 16
 Morbus Bechterew 16
 Morbus Crohn 16 f.
 Morbus Parkinson 16 f.

multiple Sklerose 16 ff., 29
 – klinische Studien 17 f.
 – Tagesdosis 33
 Muskulatur, Endocannabinoide 10

N

Nabilon
 – Dosierung 32
 – Fertigarzneimittel 35 ff.
 – Höchstmeng, ohne 31
 N-Arachidonoyl ethanolamid 9
 Nebenwirkungen 21 ff.
 Neurodermitis 11, 16
 Neurotransmitter, Endocannabinoidsystem 10
 No-Label-Use 29

O

Off-Label-Use 29
 Opiate
 – Abhängigkeit 16, 19
 – Wechselwirkung 26
 orale Einnahme s. Einnahme, orale
 O-Shaughnessy 1

P

Parästhesie 16
 Parkinson 16 f.
 Pedianios 38
 Pharmakokinetik, Cannabinoide 11 ff.
 Plasmakonzentrationen 12
 posttraumatische Belastungsstörung 16 f., 19
 Psoriasis 11, 16
 psychische Erkrankungen 16
 psychische Wirkungen 21 ff.
 Psychosen 24

Q

Querschnittslähmung 16 f.
 – Tagesdosis 33

R

Rauchen 11
 – Risiken 22 f.
 Rauscherlebnis 21 f.
 Reise 6, 46 f.
 Restless-Legs-Syndrom 16
 retrograde Hemmung 9
 Rezept
 – Canemes® 36
 – Cannabisblüten 37
 – Cannabisblütenextrakt 40
 – Dronabinol-Kapseln 33
 – Dronabinol-Tropfen 33
 – Sativex® 36
 Rezeptor
 – CB- 9 ff.
 – G-Protein-gekoppelter 9

– orphaner 9
 – Vanilloid- 9
 Rezeptur, Verschreibung 32

S

Sativex® 34 f.
 – Anwendungsalter 25
 – Dosieranleitung, Beispiel 35
 – Dosierung 35
 – klinische Studien 18
 – Lagerung 34
 – Verschreibung 36
 – Wechselwirkung 25 f.
 – Zulassung 5
 Schengen-Formular 47
 Schizophrenie 19, 23 ff.
 Schlafstörung
 – Behandlung 7, 16, 18
 – Entzugssymptom 24 f.
 Schmerzen 16 ff., 26
 – klinische Studien 17 f.
 – Tagesdosis 33
 Schwangerschaft 16, 25
 Sedativa, Wechselwirkung 26
 Singultus 16
 Sorten, Cannabis 7
 Spastik 16 ff., 29
 – klinische Studien 17 f.
 – Tagesdosis 33
 Spray, Fertigarzneimittel 34 ff.
 – Dosierungsanleitung, Beispiel 36
 Stillzeit 25
 Störung, bipolare 16
 Straßenverkehr, Teilnahme am 46
 Stressbewältigung 7, 9
 Studien, klinische 17 ff.
 Sucht s. Abhängigkeit

T

Teezubereitung 43
 – Dosierungsanleitung, Beispiel 44
 Terpene 8
 Tetrahydrocannabinol
 – Absorption 11
 – Ausscheidung 11
 – Entdeckung 2
 – Gehalt 7
 – Isomere 8
 – Metabolisierung 11
 – Pharmakokinetik 11 ff.
 – Verschreibungsfähigkeit 4
 – Verstoffwechselung 25
 – Verteilung 11
 – Wechselwirkung 25 f.
 – Wirkdauer 12
 – Wirkungseintritt 12
 Tetrahydrocannabivarin 8
 THC s. Tetrahydrocannabinol
 THCV s. Tetrahydrocannabivarin

Tinnitus 16
Toleranzentwicklung 24 f.
Tourette-Syndrom 22
Tremor 16 f.
Tropfen, ölige 32 ff.
– Dosierungsanleitung, Beispiel 34
TrpV1 s. Vanilloid-Rezeptor

U

Übelkeit 16 ff.
– Entzugssymptom 24
– klinische Studien 17 f.
– Tagesdosis 33
Überdosierung 9

V

Vanilloid-Rezeptor 9
Vaporisator 39 ff.
Verdampfer s. Vaporisator
Verordnungsfähigkeit 4
Verschreibung 29 ff.
– Arztgruppen 4
– Canemes® 36
– Cannabisblüten 31, 37
– Cannabisblütenextrakt 40
– Dronabinol 33 f.
– Höchstmenge 5, 31
– Musterrezepte 33 ff., 40
– Sativex® 36
– Voraussetzungen 5

Verträglichkeit 21
Volcano Medic 39 ff.

W

Wechselwirkungen 25 ff.
Wirkdauer 12
Wirkung 7 f., 21, 29
– psychische 21 f.
– subjektive 13
Wirkungseintritt 11 f., 42

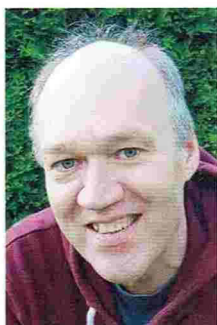
Z

Zentralnervensystem, Endocannabinoide 9
Zulassungsverfahren 19 f.

Die Autoren

Dr. med. Franjo Grotenhermen

Dr. med. Franjo Grotenhermen absolvierte sein Studium der Medizin und promovierte zum Dr. med. in Köln. Seine klinischen Tätigkeitsfelder umfassen Innere Medizin, Chirurgie und Naturheilverfahren. Er betreibt eine ärztliche Praxis in Rüthen (NRW) mit dem Schwerpunkt Therapie mit Cannabis und Cannabinoiden. Er ist Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e. V. (ACM), Geschäftsführer der Internationalen Arbeitsgemeinschaft für Cannabinoidmedikamente (IACM) und Vorsitzender der Medical Cannabis Declaration e. V. (MCD), Autor der IACM-Informationen, die 14-tägig in mehreren Sprachen im Internet erscheinen, und Herausgeber der Zeitschrift CANNABINOIDS, die auf der Internetseite der IACM veröffentlicht wird. Grotenhermen ist Mitarbeiter des Kölner nova-Instituts in der Abteilung nachwachsende Rohstoffe und Autor einer Vielzahl von Artikeln und Büchern zum therapeutischen Potenzial der Hanfpflanze und der Cannabinoide, ihrer Pharmakologie und Toxikologie.



Dr. Klaus Häußermann

Dr. Klaus Häußermann studierte Biologie an der Universität Stuttgart. Die Promotion folgte am Dr. Margarete-Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie in Stuttgart. Nach 20-jähriger Industrietätigkeit als Leiter Betäubungsmittel (BtM-Verantwortlicher, zuvor Leiter Med-Wiss. BtM & ZNS, ehemaliges Mitglied im Sachverständigenausschuss BtM beim BfArM) sind Schwerpunkte seiner freiberuflichen Tätigkeit Fortbildung (LAV Baden-Württemberg, verschiedene bundesweit auftretende Seminaranbieter) und Beratung im Betäubungsmittelwesen in Apotheke, Arztpraxis und Industrie. Er ist Autor von Fachartikeln in der Zeitschrift PTAheute und des BtM-Teils von „Das große PTAheute Handbuch“. Dr. Häußermann ist Mitglied der ACM/IACM und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin.



Cannabis als Medizin

„Start low, go slow“ ist der wichtigste Grundsatz bei der Therapie mit Cannabis. So erreicht man die optimale Dosis und Wirkung bei minimalen Nebenwirkungen. Dieser Leitspruch gilt aber auch für Sie: Bauen Sie Berührungsängste ab und gewinnen Sie Sicherheit bei der Behandlung mit Cannabis!

Erstmalig haben Sie die Möglichkeit, Cannabis auf Rezept zu verordnen. Alles, was Sie dazu wissen müssen, haben ausgewiesene Fachleute für Sie zusammengestellt:

- Indikationen
- Einnahme, Wirkung, Wechsel- und Nebenwirkungen
- Regularien und Verschreibung
- Praktische Tipps, z. B. zu Reisen oder zur Teilnahme am Straßenverkehr

Nutzen Sie Ihre Chance, auch den Patienten zu helfen, bei denen etablierte Therapien bisher versagt haben!

Diese Verordnungshilfe werden Ärzte zu schätzen wissen, wenn Patienten nach einer Behandlung mit Cannabis fragen. Durch die Lektüre sind Arzt und Ärztin schnell und umfassend über alles Wichtige und praktisch Relevante rund um das Thema Cannabis und Medizin informiert.

Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl

Die vorliegende Verordnungshilfe mit aktualisierten Fakten und Empfehlungen zu allen Facetten des Cannabis mit seiner komplexen Pharmakologie gehört in jede Arztpraxis, die sich der Herausforderung einer Cannabismedikation stellen will.

Prof. Dr. Rudolf Brenneisen

Dieses Werk stellt eine wertvolle Hilfe für Ärzte und Ärztinnen dar, die ihre Patienten mit Cannabis und Cannabinoiden behandeln wollen. Sie werden darin wertvolle Hilfestellungen für die praktische Anwendung finden.

Prof. Dr. Joachim Nadstawek

Grotenhermen / Häußermann
Cannabis – Verordnungshilfe für Ärzte

ISBN 978-3-8047-3628-3



WVG

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de