



Indikationen und Verordnung von Cannabinoiden

B. Kraft

Cannabinoide ≠ Cannabis!



- Cannabis

Pflanzenmaterial oder Extrakt mit bis zu 100 verschiedenen Cannabinoiden, Terpenen, Flavonoiden etc., THC-Gehalt 6-20%

(Medizinisches Cannabis in D, NL, I, HR, CZ, FIN, DEN, NOR, CH, Israel...)



- Cannabinoide

Synthetische oder pflanzliche Einzelsubstanzen, definierter Wirkstoffgehalt

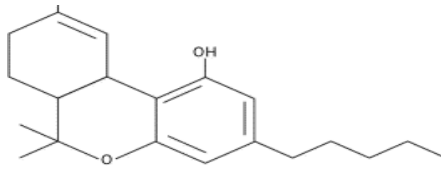


CannaXan®



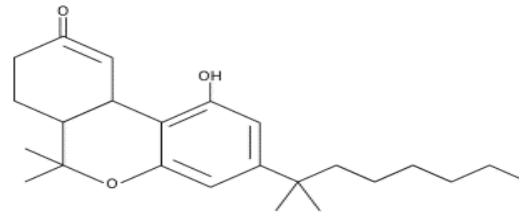
Chemische Struktur „medizinischer“ Cannabinoide

CB1 + CB2 Agonisten



**Tetrahydrocannabinol
(THC)**

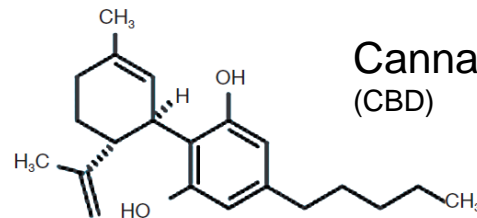
Dronabinol, CannaXan®, Sativex®,
Marinol®



Nabilone
Canemes®

Cannabinoide liegen in
der Pflanze als Säuren
vor.

Wirksamkeit erst durch
Decarboxylierung
(Erhitzung ca. 200°C)



**Cannabidiol
(CBD)**

Epidyolex®, EMA 2019
Sativex® (Nabiximols)
THC:CBD 1:1

Kein CB1- Agonist - Negativer allosterischer Modulator an CB1

Erstattungskodex

Dronabinol und **Sativex®** sind im **Gelben Bereich des Erstattungskodex (EKO)** gelistet. Für magistrale Zubereitungen mit Dronabinol erfolgt eine **Kostenübernahme nach Vorabbewilligung bei nachvollziehbarer medizinischer Begründung**.

In Frage kommt der Einsatz, wenn mit bewährten, nachweislich wirksamen und günstigeren Medikamenten aus dem Grünen und Gelben Bereich des EKO kein Auslangen gefunden werden kann, z.B. zur **Appetitsteigerung bzw. zur Unterdrückung von Übelkeit und Brechreiz** bei Erkrankungen, die zu Gewichtsverlust und Schwäche führen (z.B. onkologische Erkrankungen), bei **ausgeprägter Spastik** (z. B. bei Lähmungen, multipler Sklerose) sowie zur **Schmerztherapie** (z. B. in der Palliativmedizin).

Epidyolex® ist in der „Gelben Box“(RE1) gelistet: Zusammen mit Clobazam bei Pat. > 2J zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Dravet-Syndrom oder Lennox- Gastaut- Syndrom

Canemes®, und CBD sind nicht im Erstattungskodex gelistet, weshalb im Regelfall eine Kostenerstattung durch die soziale Krankenversicherung **nicht** erfolgt. Bei besonderer medizinischer Begründung ist nach Einholung einer Bewilligung durch den chefärztlichen Dienst eine Erstattung von Arzneyspezialitäten, die nicht im EKO gelistet sind, möglich.

Evidenz von Cannabinoiden.....?

- Forschung erschwert durch fehlende Möglichkeit zur Patentierung (Wirtschaftliches Interesse der Hersteller?)
- Kosten und Aufwand für akademische Studien (!)
- Kurze Studiendauer, geringe Fallzahlen
- Heterogene Studien, Zielgruppe, Design, Qualität
- Verschiedene Cannabinoide
- Outcome Parameter
- **Bias durch spezifische Wirkung der Cannabinoide**

Welche Effekte von CB1/CB2 Agonisten* sind klinisch gesichert?

- Moderate analgetische Wirkung
- Muskelentspannung, Reduktion von Muskeltonus
- Reduktion von Stress, Angst
- Verbesselter Schlaf
- Reduktion von Übelkeit/Emesis
- Appetitsteigerung (unterschiedlich)
- Antientzündliche/Immunmodulierende Effekte
- Antiproliferativ, antineoplastisch, Apoptose bei Tumorzellen

*Dronabinol, CannaXan®, Canemes® und Sativex®

Indikationen Dronabinol/Canemes®/Sativex® – relativ gute Evidenz

- Palliativmedizin/Tumorerkrankungen

Symptomkontrolle: Ko-analgetisch, gegen Übelkeit/Erbrechen, appetitsteigernd, verbesserter Schlaf, Coping

- Spastik bei Multipler Sklerose und Querschnitt

Antispastisch, lindert Spastik-assoziierten und zentralen Schmerz, verbessert Beweglichkeit, Neuroprotektion?

Indikationen – schlechte Datenlage

- Chronischer/Neuropathischer Schmerz
- Fibromyalgie
- Demenz, neurodegenerative Erkrankungen
- Tourette Syndrom
- Autoimmunerkrankungen: Rheuma, Sklerodermie,
- Kopfschmerz, Migräne
- Chron. entzündliche Darmerkrankung (M. Crohn, Colitis Ulcerosa)
- Torticollis, Blepharospasmus
- Endometriose

...wann besser keine Cannabinoide???

Kontraindikationen:

- KHK
- Psychosen, Schizophrenie
- Panikattacken
- Schwangerschaft/Stillzeit (Muttermilch!)

Nicht empfehlenswert:

- Akuter Schmerz
- Jugendliches Alter

Unklare cardiovaskuläre Todesfälle bei Cannabisrauchern?

- **Bachs and Morland, 2001 Forensic Sci Int:** 6 akute cardiale Todesfälle bei jungen Männern

- **Franz and Frishman, 2016 Cardiol Rev:** Marijuana Use and Cardiovascular Disease.



“Additionally, marijuana has been associated with triggering myocardial infarctions in young male patients. Smoking marijuana has been shown to increase the risk of MI onset by a factor of 4.8 for the 60 minutes after marijuana consumption, and to increase the annual risk of MI in the daily cannabis user from 1.5 to 3% per year.”

- **Rumalla et al. 2016, J Neurol Sci:** Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: A population-based analysis of hospitalized patients in the United States

“Among younger adults, recreational marijuana use is independently associated with 17% increased likelihood of AIS hospitalization”

- **Fallberichte** zu „Spice“, „K2“: synthetische Cannabinoide (4000 Fälle/26 letal)

CB1 - Effekte (THC)

- Aktivierung des Sympathicus (Rauchen: sofortiger HF Anstieg, Dauer ca. 1h): HF  20-100% (Toleranzentwicklung!)
- Hemmung des Parasympathicus
- Risiko für Vorhofflimmern erhöht
- Anstieg Carboxyhämoglobin
- Vasodilatation (Aktivierung TRPA1)  Ausnahme: Coronarien, Gehirn, periphere Gefäße: Vasokonstriktion
- Aktivierung von Thrombozyten

Pharmakokinetisches Profil verschiedener Cannabinoid-Zubereitungen

Route of administration	Action		Amenable to self-titration
	Onset (min)	Duration (h)	
Smoked	5	2–4	++++
Vaporized	5	2–4	++++
Oral			
Botanical			
Cooked	30–60	8–12	+
Oil	30–60	8–12	+
Tea	30–60	8–12	+
Nabilone	60–90	8–12	+
Dronabinol	30–60	4–6	+
Oromucosal (nabiximols)	15–40	2–4	++

Inhalative Anwendung von Cannabis

Pro:

- Gute Steuerbarkeit, rasches Anfluten
- Bioverfügbarkeit besser (29-40%, vs. oral 10%*)
- „Selbstversorgung“ möglich
- alle Inhaltsstoffe (?)

Contra:

- Suppression von Alveolarmakrophagen (*Baldwin et al. 1997*)
- Signifikante Veränderungen bei Spirometrie
- Entzündliche Reaktionen in den Atemwegen (*Taylor et al., 2000*)
- Histopathologische Veränderungen (*Tashkin, 2013*)
- Chronische Bronchitis (und Folgen) (*Roth et al. 1998*)
- *CV Risiko höher* (*Goyal et al., 2017*)

*Bioverfügbarkeit Canemes 60%

Medizinisches Cannabis in D



- Sortenvielfalt: Genaue Kenntnisse nötig
- Zubereitungsart und Anteil wirksamer Cannabinoide variabel
- Genaue Beschreibung der Zubereitung (Tee, Extraktion, Rauchen, Verdampfen)
- Keine genaue Dosierung möglich
- Kein ökonomischer Vorteil: 1g kosten 23-30 € (maximaler Monatsbedarf 100 g) in der Apotheke
- Seit 2020 Staffelung des Rezepturzuschlags zur Kostendämpfung (100% Aufschlag für 1g – 15g, 39% Aufschlag für 15g – 30g, 27% Aufschlag für jedes weitere Gramm), Einkaufspreis fix 9,52€

Verfügbare Cannabis-Sorten in Deutschland

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

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

Nachfrage kann nur durch Import und verschiedene Anbieter gedeckt werden.

Eigener Anbau von 10,4 t geplant – frühestens 4. Q 2020 deckt Bedarf nicht ab

➤ Genaue Sortenbezeichnung auf Rezept nötig

14.07.2021 ➤ Cannabinoide liegen vorwiegend als Säuren vor: Abspaltung der Carboxylgruppe durch Erhitzen

Gehalt an äther. Öl in Hanfkraut (frisch)

insgesamt zirka 0,11 – 0,16 %

Terpen-Verbindungen (Auswahl)	% Anteil im ätherischen Öl
Alpha-Pinen	2,3 – 31
Beta-Pinen	0,9 – 7,8
Limonen	0,2 – 6,9
Myrcen	29,4 – 65,8
Beta-Caryophyllen	3,8 – 37,5
Caryophyllenoxyd <small>(ist für den typischen Hanfgeruch verantwortlich, Leitstoff für Drogenspürhund)</small>	Spuren bis 11,3
Summe der Sesquiterpene	4,0 – 47,5
Summe der Monoterpene	47 – 92,1

Starker CB2-Agonist,
antiinflammatorische
Wirkung

Quelle: Vito Medivilla; Simon Steinemann Essential oil of Cannabis sativa L strains (1997)

- **Unterschiede zwischen var. indica und var. sativa bei Terpenprofil (Geruch?) und im Gehalt an Cannabinoiden (CBG und CBC)?**
- **Unterschiede durch Anbaubedingungen (Licht, Wärme, Substrat....)?**
- **„Entourage-Effekt“?**

Unterschiede in der medizinischen Wirkung?

- Bei **klinischen** Studien, in denen orale Cannabisextrakte und Dronabinol verwendet wurden, gab es bisher keine messbaren Unterschiede bei Wirkung (und Nebenwirkung)
- Maßgeblich war immer THC- Dosis
- Ziel der Studien war nicht die Unterscheidung der Präparate



Kombination THC/CBD

- In niedriger nanomolarer Konzentration: Antagonisierung unerwünschter THC- Effekte am CB1 Rezeptor durch CBD
- Bessere Analgesie bei Kombination THC/CBD? Kaum präklinische Studien vorhanden
- Bei 1:1 Mischung ist die analgetische Effizienz vergleichbar mit der von THC *Casey, SL et al. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. Pain 2017*
- CBD alleine ist weniger wirksam bei neuropathischen Schmerzen als THC (?)
- Unklar, welches Verhältnis CBD/THC am besten wirksam ist (Unterschiede bei verschiedenen Indikationen?)

Für welche Beschwerden wurden Cannabinoide verordnet?

Cannabiserhebung Deutschland Stand 2019

Erkrankung/Symptomatik (Stand:26.03.19;n=4774)	Anteil (Doppelnennung möglich)
Schmerz	ca. 69 %
Spastik	ca. 11 %
Anorexie/Wasting	ca. 8 %
Übelkeit/Erbrechen	ca. 4 %
Depression	ca. 3 %
ADHS	ca. 2 %
Appetitmangel/Inappetenz	ca. 1 %
Darmkrankheit, entzündlich	ca. 1 %
Tic-Störungen / Tourette-Syndrom	ca. 1 %
Epilepsie	ca. 1 %
Restless Legs Syndrom	< 1 %
Insomnie/Schlafstörung	< 1 %
Unruhe	< 1 %

ÖSG Empfehlungen

WELCHE PATIENTEN KOMMEN FÜR DIE BEHANDLUNG MIT CANNABINOIDEN IN FRAGE?

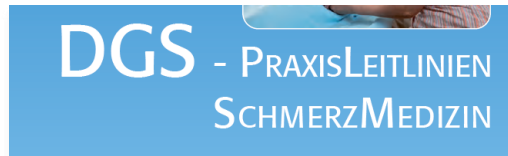
Die beschriebenen Indikationsgebiete für die einzelnen Präparate geben auch die Auswahl der Patientengruppen für eine Cannabinoidverschreibung vor. Es sind dies die Bereiche:

- ▶ **Tumorschmerztherapie, Palliativmedizin:** als Add-on zu Opioiden (Cannabinoiden können niemals die Opioiden ersetzen).
- ▶ **Multiple-Sklerose-Patienten mit spastikassozierten Schmerzen:** als Add-on zu anderen muskelrelaxierenden Medikamenten.



Positionspapier der Österreichischen
Schmerzgesellschaft zum klinischen Einsatz
von Cannabinoiden in der Schmerzmedizin

- ▶ **Chronische nozizeptive und neuropathische Schmerzen:** Nach Ausschöpfung der betreffenden mechanismusorientierten Eskalationstherapieschemata (sowohl medikamentös wie auch invasiv und nichtmedikamentös), und wenn die Schmerzsituation fachlich nachvollziehbar und schlüssig ist, können Cannabinoiden als Zweit-/Drittlinientherapie als Add-on verordnet werden.



Tumorschmerz:

Die Behandlung mit Cannabinoiden kann eine **wirksame add-on-Therapie** sein gegen Tumorschmerz und Übelkeit.

Es darf eine **Reduktion des Opiatverbrauchs**, sowie eine **antiemetische, antikachektische und antispastische** Wirkung erwartet werden.

Fibromyalgie:

Ein **Behandlungsversuch** mit verschriebenen Cannabinoiden kann unternommen werden, **wenn andere Therapiestrategien nicht ausreichend** wirksam waren, oder zusätzlich zu diesen, vor allem, wenn schwerwiegende **Schlafstörungen** bestehen.

Multiple Sklerose:

Cannabispräparate sind für den Einsatz bei **therapieresistenter Spastik** empfehlenswert.

Neuropathischer Schmerz (2020)

„Cannabinoide können **nicht** empfohlen werden, da der analgetische Effekt gering ist und die Rate an NW hoch. Nur in Einzelfällen als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts“

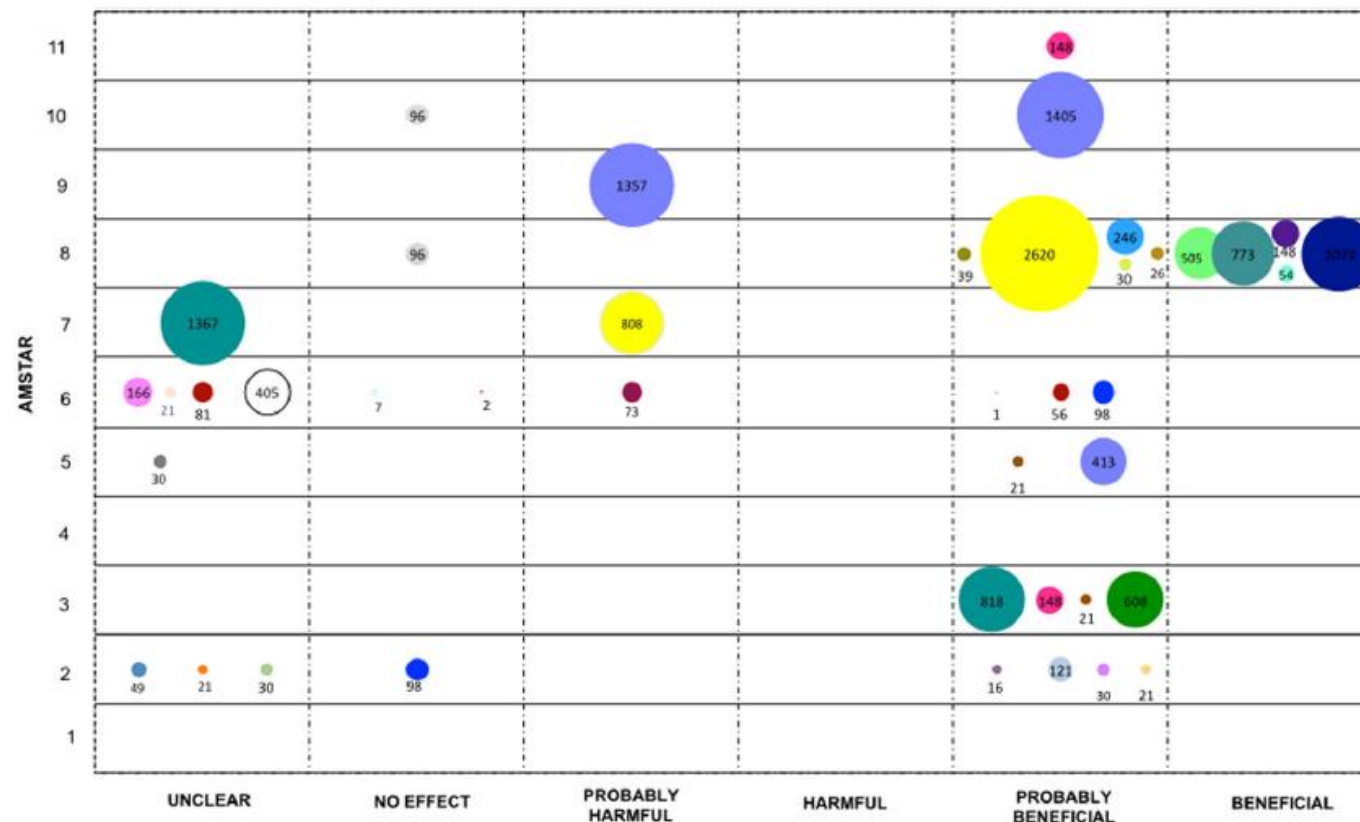


Fig. 5 Evidence mapping of cannabis use in pain

Vergleich neuropathische Schmerzen:

- **Cannabinoide: NNT \approx 9 für moderate Schmerzlinderung (30%)??**
- Amitriptylin, tricyclische AD: *NNT 3,6 für moderate Schmerzlinderung, NNH 16 (major AE); 4 (minor AE)*
- SNRI (Duloxetin, Venlafaxin): *NNT 6.4, NNH 21.5*
- Carbamazepin (alte Daten): *NNT 3.3 (PNP), NNH 3.7 (minor AE)*
- Gabapentin: *NNT 7.2 (alle Arten neuropath. Schmerz), NNH 26.1*
- Pregabalin: *NNT 7,7 (alle Arten neuropath. Schmerz), NNH 7.4 (minor AE)*

Sativex bei Chemotherapie-induzierter PNP

- Pilotstudie mit 16 PatientInnen (RCT, cross- over design)
- NRS > 4 persistierend 3 Mon. nach Chemotherapie (Cisplatin, Vincristin, Paclitaxel)
- 5 Responder mit Schmerzreduktion von 2,6 Punkten (NRS), NNT 5

Dronabinol bei Fibromyalgie?

PRO

- Erhöhte proinflammatorische Cytokin-Spiegel (IL-1RA; IL-6; IL-8)
- „Clinical Endocannabinoid Deficiency“?
- Erhöhte Plasmaspiegel von 2-AG, PEA
- Zentrale Sensibilisierung
- Schlafstörung, Reizdarm, Fatigue
- Lebensqualität schlecht

CONTRA

- Wenige Studiendaten (2 Studien, 72 Pat.)
- Ergebnisse inkonsistent
- Kurze Studiendauer
- Unklares Krankheitsbild (Psychisch vs. Somatisch)
- Diagnostik nicht eindeutig
- Nebenwirkungen von Medikamenten häufig

Cannabinoide als Analgetika

- Wenig effizient bei Akutschmerz: Hyperalgesie möglich
- Ca. 30% Schmerzreduktion bei chronischem Schmerz: Studien zu neuropathischen, inflammatorischen, zentralen MS-assoziierten Schmerzen
- Second oder third line-Therapie, add-on
- Responder/Non-Responder
- Besserung von Schlaf, Stimmung und Coping, Symptomkontrolle
- Hinweise auf Reduktion von Opiatverbrauch durch medizinisches Cannabis in den USA

Aber Vorsicht!

Chronische SchmerzpatientInnen haben ein höheres Risiko für Suchterkrankungen

- 2x häufiger Nikotinabusus
- 60% höhere Wahrscheinlichkeit für Alkoholmissbrauch
- Opiate und Benzodiazepine
- „CUD“ und Major Depression sind (überzufällig) oft vergesellschaftet
- Risiko für „CUD“ erhöht?



Dronabinol in der Geriatrie?

Gute Verträglichkeit von Cannabinoiden bei älteren PatientInnen

- Velayudhan L et al. Safety and tolerability of natural and synthetic cannabinoids in adults aged over 50 years: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2021
- Beedham W et al. Cannabinoids in the Older Person: A Literature Review. Geriatrics 2020

Allerdings: nur relativ geringe Fallzahlen, kurze Beobachtungszeiträume.....

M. Alzheimer

Produktion von beta-Amyloid↓ , Hemmung der Mikroglia-Aktivierung

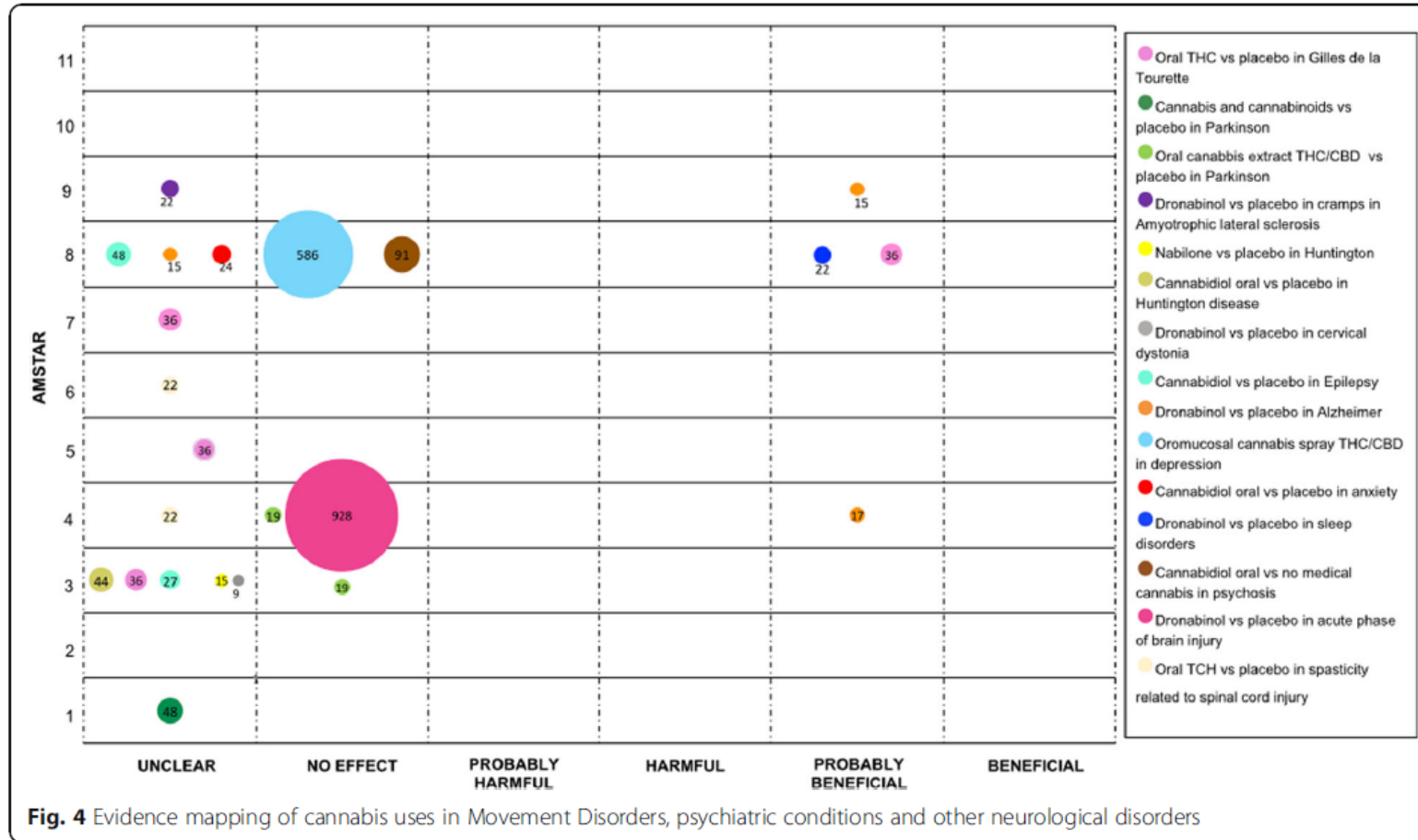
Ramirez et al. J Neurosci 2005

- 15 Patienten (3 drop-outs)
- RCT, crossover, 12 Wochen Dauer
- Gewichtszunahme verbessert, kognitive Performance besser, Agitiertheit weniger
- NW: Müdigkeit, Schläfrigkeit
- Keine Zunahme von Verwirrtheit, paranoiden Reaktionen oder Ataxie

Volicer et al., Int J Geriatr Psychiatry 1997

Dronabinol zur Behandlung nächtlicher Agitiertheit bei Demenzpatienten

- Open-label, Pilotstudie
- N = 6
- Dauer 2 w, 2,5mg Dronabinol/d
- Keine AE's, Reduktion der nächtlichen Unruhe





Symptomkontrolle

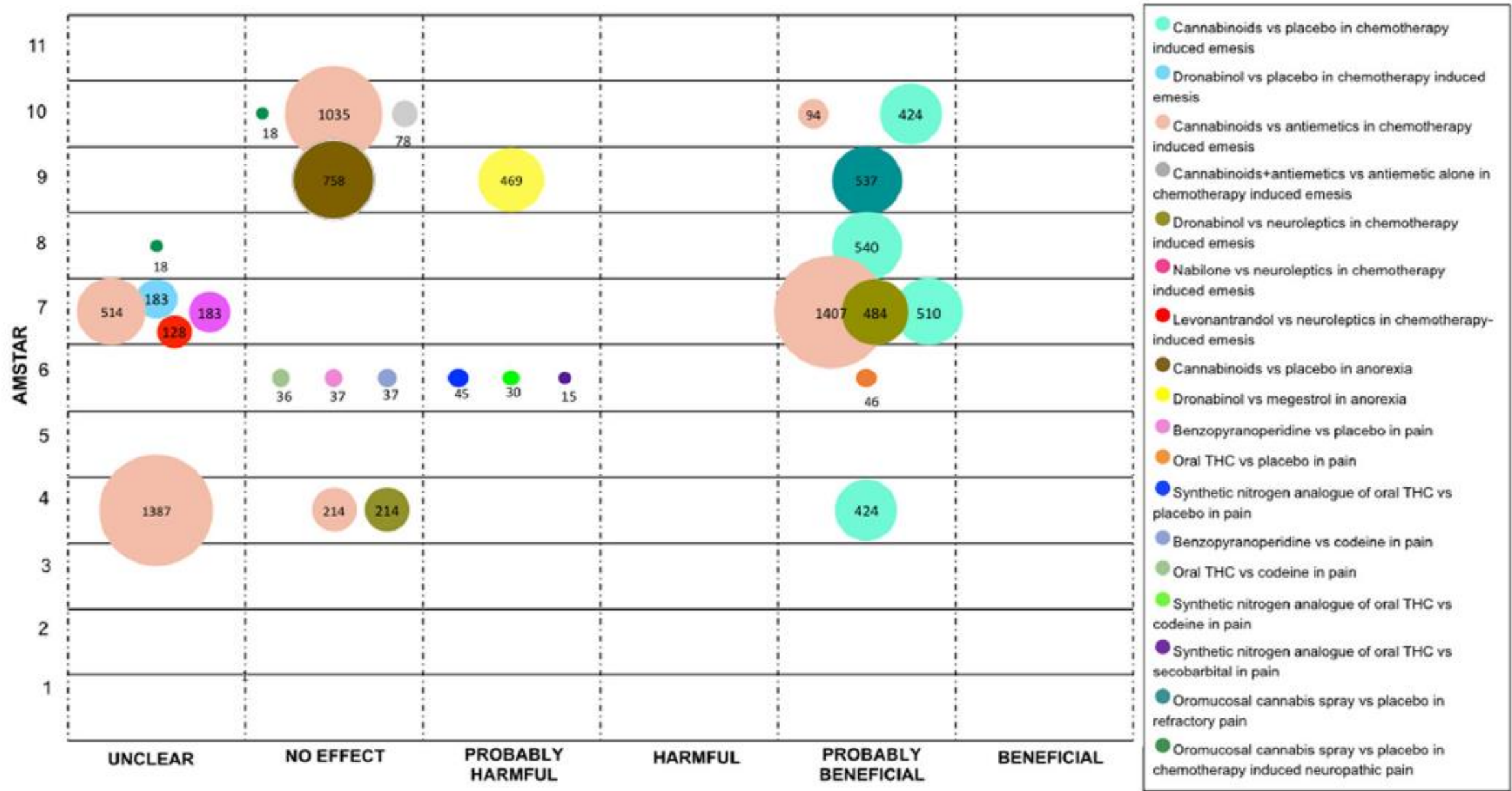
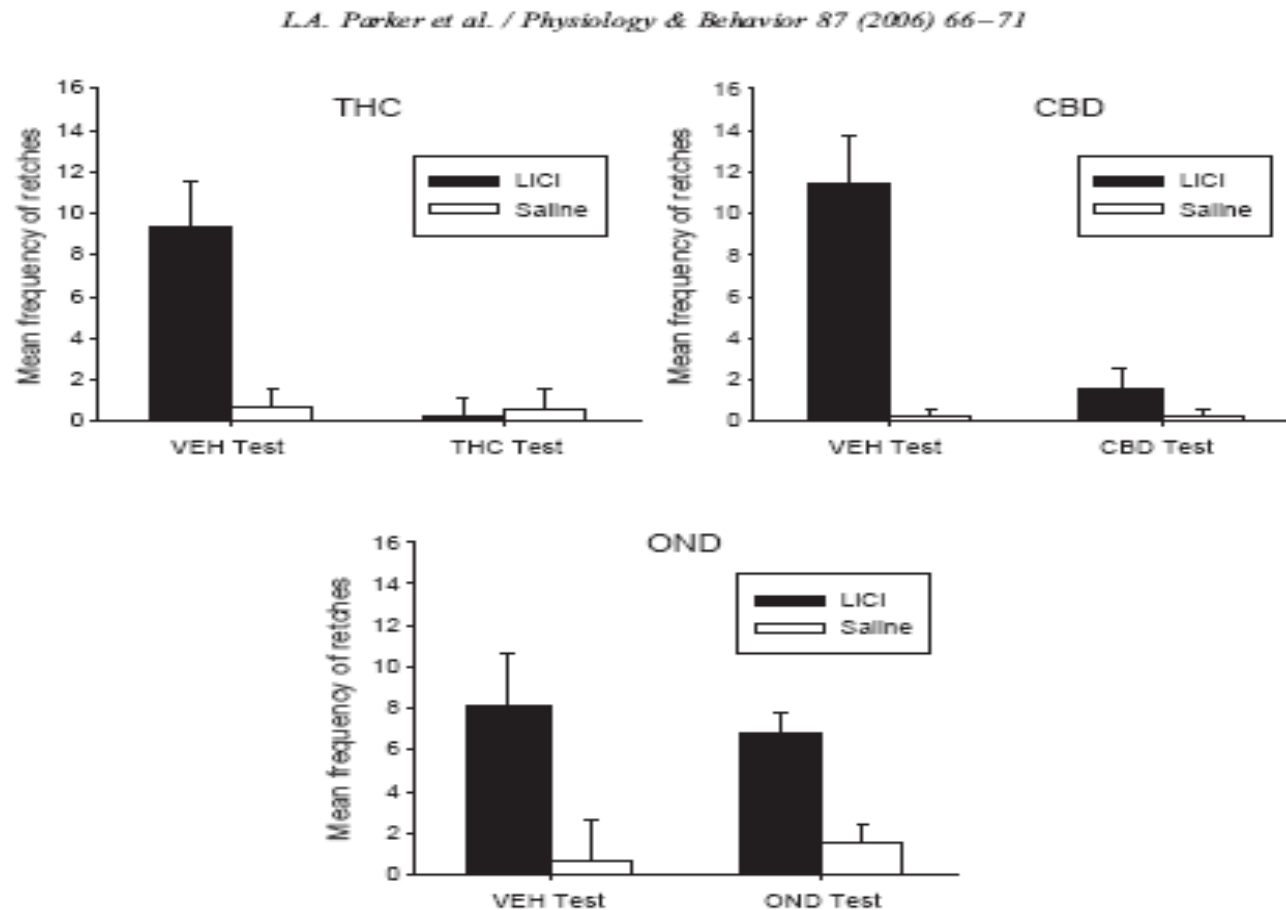


Fig. 6 Evidence mapping of cannabis uses in Cancer

Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*



Mittlere Frequenz von Würgereiz bei Lithium-konditionierten und Plazebo-konditionierten Spitzmäusen unter THC oder Cannabidiol (CBD) im Vergleich zu Ondansetron (OND) und Plazebo (VEH)

Cochrane Review: Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy

- Cannabis-based medications *may be* useful for treating refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting.
- However, methodological limitations of the trials limit our conclusions and further research reflecting current chemotherapy regimens and newer anti-emetic drugs is likely to modify these conclusions.

THC, Nabilone - Nebenwirkungen

- Müdigkeit
- Schwindel oder Benommenheit
- beeinträchtigte Reaktionsfähigkeit
- Mundtrockenheit
- vorübergehende Pulsbeschleunigung
- vorübergehender Blutdruckabfall
- gerötete Augen
- Veränderte (gesteigerte) Sinneswahrnehmung
- Angst, **Psychosen**
- Stimmungsveränderung
- **Störungen der Merkfähigkeit**
- **Cave Jugendliche!!!!**



Metabolismus THC

THC



CYP2C9 (Met.)

CYP3A4

CYP1A2 Induktion

Möglicherweise Einfluss genetischer Varianten von CYP2C9 möglich. Cave Kombination mit CYP3A4 Inhibitoren

CYP29- Inhibitoren: Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin und Paroxetin, Fluconazol, Miconazol, HIV-Medikamente, Lornoxicam

CYP3A4 Inhibitoren: Makrolidantibiotika (Erythromycin, Azithromycin, Josamycin,...) Azolantimykotika (Fluconazol), HIV-Protease-Inhibitoren, Grapefruitsaft

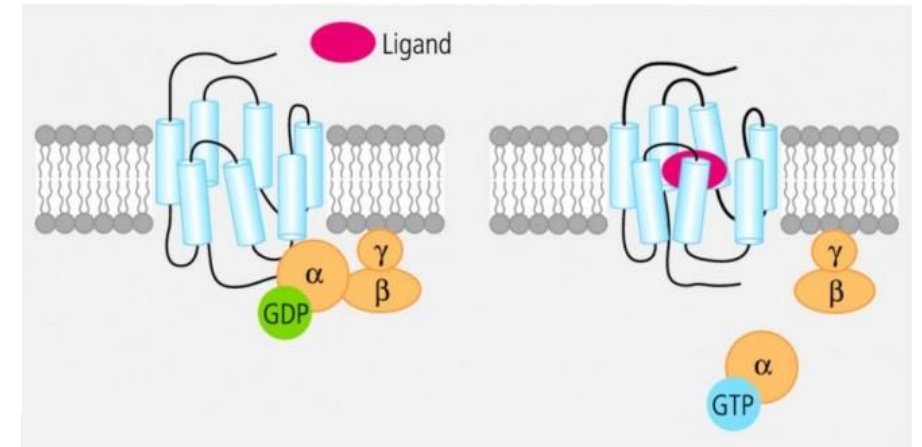
Elimination von THC

- Rasche Metabolisierung in der Leber (CYP 450): CYP3A4 und CYP2C9
- Interaktionen mit den CYP3A4-Inhibitoren Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Clarithromycin beschrieben (c_{\max} 1,8 - 3,6 fache Blutspiegel von THC)
- 11-OH-THC: 13% renale Ausscheidung
- Anreicherung im Fettgewebe
- Hohe Proteinbindung
- Kaum Entfernung durch Dialyse

CBD, das „legale Cannabis“

- Antikonvulsiv
- Antiemetisch
- Analgetisch
- Anxiolytisch
- Antipsychotisch
- Schlaffördernd (keine Veränderung der Schlafarchitektur)
- Neuroprotektives Antioxidant

CBD und der CB1 Rezeptor



- CBD aktiviert CB1 nicht
- Negativer allosterischer Modulator an CB1 in nanomolarer Konzentration
- CBD verändert den Effekt von Agonisten bei Rezeptorbindung (orthosterische Bindung)
- Spezifische Interaktion zwischen CBD und THC am CB1R
- Inhibition von Teileffekten von THC (z.B. G-Protein Aktivierung)
- Verstärkung von Teileffekten möglich

Klinisch: Abschwächung psychotroper THC-Effekte, Analgesie nicht beeinträchtigt

CBD ist anders als THC!

Nicht Psychotrop - Antipsychotisch + „multitarget drug“

- Antagonist am G-Protein gekoppelten Cannabinoidrezeptor GPR55
- Blockade des zellulären Ionenkanal TRMP8, α 1-Adrenozeptors und μ -Opioidrezeptors
- Blockade des Enzyms Fatty Acid Amidohydrolase, was den Abbau des endogenen Cannabinoids Anandamid verhindert
- Blockade von Calciumkanälen
- Inhibition der Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Gamma-Buttersäure
- Bindung am 5HT1-Rezeptor

BfArM Bewertung (Deutschland):

=> Aufgrund dieser Wirkungen ist Cannabidiol als Arzneimittel einzustufen

Indikationen CBD

- Epilepsie (Epidyolex®): bei Dravet-Syndrom/Lennox-Gastaut-Syndrom, Tuberöse Sklerose

FDA Zulassung seit 25.6.2018,

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1389.htm#product-information-section>

- In Österreich vorwiegend magistrale Zubereitungen von CBD
- Psychosen/Schizophrenie
- Schmerz, Entzündung (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen)
- Gliome
- **COVID-19, Schwere Verläufe?**



Epidyolex[®]:

- von der FDA und EMA zugelassen
- Indikation: „Epidyolex[®] wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.“

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1389.htm#product-information-section>

- Orale Lösung 100 ml mit CBD 100 mg/ml (in Sesamöl/Äthanol)
- Alkoholgehalt: 79 mg/ml (vgl. Bier: 40 mg/ml; Wein: 70-100 mg/ml)
- Keine Zulassung für Kinder < 2 J (?)

CBD – Antiinflammatorische Effekte

- Reduktion von $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-1 β
- Hemmt Migration neutrophiler Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten in entzündetes Gewebe
- Hemmt Migration von Mikroglia
- Hemmt die Cytokinproduktion bei aktivierten Mikrogliazellen

Interaktionen von CBD

- Erhöhter Blutspiegel: Topiramat, Rufinamid und **N-desmethyclobazam (Clobazam-Metabolit)**
- Erhöhte Blutspiegel (Erwachsene: Zonisamid ($p = 0.02$) und Eslicarbazepin ($p = 0.04$) in Abhängigkeit von der CBD Dosis.
- Außer bei Clobazam und Desmethyclobazam waren alle Änderungen innerhalb der therapeutischen Grenzen.
- AST/ALT Werte waren signifikant höher unter Kombination mit Valproat ($p < 0.01$).

Metabolismus CBD

CBD



CYP3A4
CYP2C19

Durch Hemmung von CYP2C19 Interaktion
mit PPI, Clopidogrel und Escitalopram mgl.
Interaktionen mit Antiepileptika beschrieben

Bioverfügbarkeit oral: 6%

Hoher First-Pass- Effekt

CYP3A4 Inhibitoren:

Makrolidantibiotika (Erythromycin,
Azithromycin, Josamycin,...)
Azolantimykotika (Fluconazol), HIV-
Protease-Inhibitoren, Grapefruitsaft

CYP3A4-Induktoren: Carbamazepin,
Rifampicin, Phenobarbital,
Phenytoin oder Johanniskraut

CBD Kosten und Dosierung

Preise Cannabidiol			
Hersteller Pharma	Preis pro Gramm	Preis pro Einheit	Anmerkungen
Bionorica	40 Euro	-----	Preissenkung wird erwartet
Trigal	38 - 44 Euro	-----	Preissenkung wird erwartet
APO Taxierung	80 Euro	-----	Verhandlungen laufend, Ziel: 50 Euro/g
Nahrungsergänzungsmittel			
CBD Hanföl 2% („Hanf-Gesundheit“)	134,50 Euro	26,90	2% (200mg/10ml)
Cibdol CBD Öl 5%	78,00 Euro	39,00	5% (500mg/10ml)
Hanf Complete, Medihemp 5%	63,40 Euro	31,70	5% (500mg/10ml)
CBD Öl „Amber“ 5%	59,80 Euro	29,90	5% (500mg/10ml)
CBD Öl Cannexol 5% (Cannhelp/Schedl GmbH)	49,80 Euro	24,90	5% (500mg/10ml)
CBD Öl 5% Alpex	45,80 Euro	22,90	5% (500mg/10ml)
Cibdol CBD Öl 10%	74,99 Euro	74,99	10% (1g/ 10 ml)
CBD Öl Medihemp	68,50 Euro	68,50	10% (1g/ 10 ml)
austroHEMP CBD 10%	67,99 Euro	67,99	10% (1g/10 ml)
CBD Öl „Vital“	61,90 Euro	61,90	10% (1g/10 ml)
CBD Öl Cannexol 10% (Cannhelp/Schedl GmbH)	58 Euro	58,00	10% (1g/10 ml)
Hanföl 10% (CBDgold)	49,90 Euro	49,90	10% (1g/10 ml)
CBD Öl „Amber“ 15%	66,60 Euro	99,90	15% (1500mg/10ml)
Medihemp 18% CBD Naturöl	88,83 Euro	159,99	18% (1800mg/10ml)
CBD Öl Cannexol 25%	59,96 Euro	149,90	25% (2500mg/10ml)
CBD kristallin 500mg	59,80 Euro	29,90	

CBD Dosierung:

Erwachsene:

Start mit 100 mg 0 - 0 -1

Schrittweise steigern auf 0 – 0 – 400 mg

oder auf 2 Portionen aufteilen

0 – 200 mg – 200 mg

Mitunter auch 600 mg/d nötig

Kinder (Epilepsie):

10 - 20 mg/kg Tagesdosis

Analyse von 84 CBD- Produkten aus dem Internet:

26% enthielten weniger CBD als angegeben

43% enthielten mehr CBD als angegeben

Fazit: hohe Variabilität, geringe Standardisierung

45% bei ölasierten Produkten, 25% bei Tinkturen, 12.5% bei Vaporlösungen). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Säure) wurde in 21% der Proben nachgewiesen

Das CBD -Dilemma

Abgabe als Arzneimittel in Apotheken:

- Hohe Kosten: in therapeutischen Dosierungen ab 1000 Euro/Monat (Nutzen unklar)
- Geringe Evidenz für die meisten Indikationen: keine Kostenübernahme durch die SV-Träger

Freier Verkauf als „Nahrungsergänzungsmittel“:

- Hanfshops: Keine Kontrolle der Produkte
 - Keine Beratung bei gesundheitlichen Problemen erlaubt
 - Keine Angaben zu Dosierung erlaubt
 - Keine Auskunft/Beratung zu Neben- und Wechselwirkungen, Verkehrsteilnahme etc.
-
- Cave: Importe aus der Schweiz: THC Obergrenze 1%

Fragen bei der Verordnung

- Welches Cannabinoidpräparat?
- Welche Applikationsform?
- Wie dosieren/titrieren?
- Welche Informationen für PatientInnen nötig (Autofahren, Reisen,)
- Interaktionen mit anderen Pharmaka
- Kostenersatz/Bewilligung

Im Vergleich: Sativex/Nabiximols (THC:CBD 1:1)

- Enthält 44% Ethanol (0,04g /Sprühstoß), bei Maximaldosis von 12 Hub = ca. 0,5g
- Nicht für Kinder oder Alkoholkranke geeignet
- Leukoplakien der Mundschleimhaut
- CBD - Dosierung?

Neues Dronabinol- Präparat verfügbar

CannaXan[®]

CANNAXAN 701-1.1
DRONABINOL IN WÄSSRIGER LÖSUNG

- Magistrale Zubereitung als transmukosales Spray
- Standardzubereitung: 3 Sprühstöße = 1mg Dronabinol
- Bessere Bioverfügbarkeit/Resorption ergibt Dosisäquivalent
Sativex: CannaXan = 1 : 0,5
- Kein Ethanol, besondere Galenik („Smart Lipids“)

Was sind Kriterien für eine Bewilligung?

- 1. Wurde das Rezept richtig ausgestellt? (Vignette, Präparat, Dosierung)
- 2. klare Indikationsstellung: WAS soll behandelt werden?
- 3. Sind first line/second line Medikamente bereits eingesetzt worden?
- 4. Besteht eine KI beim Patienten? Wurde der Patient über THC aufgeklärt?
- 5. Gibt es Evidenz? Z.B. Literatur, ob Dronabinol für diese Indikation bereits verwendet wurde? Ist der gewünschte Effekt realistisch?
- 6. Abwägung Therapiekosten vs. Evidenz (Begründung teureres Präparat)
- 7. Dokumentation des Effekts wichtig für Therapiefortführung

Rezeptieren (Suchtgiftrezept):

- **Dronabinol**

Rezeptiert werden entweder Tropfen:

- Dronabinol 250 mg (zweihundertfünfzig Milligramm) I OP (eine Packung) magistraliter als ölige Lösung zu 10 ml (zehn Milliliter) = 2,5%-ig (zweikommafünfprozentig)

oder Kapseln, z. B.:

- Dronabinol 500 mg (fünfhundert Milligramm) I OP (eine Packung) magistraliter als Kps. zu 2,5 mg (zweikommafünf Milligramm) = 200 Stck. (zweihundert Stück) als Monatsbedarf. (Tagesdosis 5 -40mg)

- **Sativex**

- Sativex I OP (eine Packung) zu 3 Sprühflaschen a 10 ml (zehn Milliliter) THC/CBD- Lösung (270 mg THC/250 mg CBD)

-Stets die genaue Dosis angeben: S:

–Begründung, „ultima ratio“

Rezeptieren (ohne Suchtgiftvignette)

- **Nabilone/Canemes®**

Canemes 1mg l OP zu 28 Stck. (magistraliter zu Kps. a 0,25 mg = 112 Stck.) (Tagesdosis 0,25-2mg)

- **CBD:**

Cannabidiol Kps. magistraliter zu 100 mg (200mg), 50 Stck., CBD –orale Lösung..... (Tagesdosis 200-600mg, Kinder 20mg/kg)

- **Epidyolex**

Orale Lösung; 100 mg CBD/ml; 1 OP enthält 1 Flasche mit je 100 ml + 2 Dosierspritzen (Erdbeergeschmack)

Ihre Fragen?



Procedere bei der ÖGK:

Dronabinol:

- Indikationen MS, Spastik und Palliativmedizinische Indikationen werden im Allgemeinen bewilligt
- Andere Indikationen: Einzelfallprüfungen, evtl. Nachweis der Wirksamkeit

Canemes:

- Erst wenn Dronabinol nicht ausreichend wirksam oder verträglich war (Begründung notwendig)
- Nachweisliche Wirksamkeit bei ausreichender Dosierung

CBD:

- Schwere kindliche Epilepsieformen
- Andere Indikationen: Ablehnung wahrscheinlich (Kosten vs. Evidenz)

Checkliste Indikationen

Indikation	THC	CBD
Neuropathische Schmerzen	+++	+
<i>Chemotherapie-induziert:</i>		
Periphere Neuropathie	++	?
Übelkeit/Erbrechen	+++	Tiermodelle
Konditioniertes Erbrechen	+	Tiermodelle
Appetitstimulation	++	?
Spastik, spast. Krämpfe	+++	+
Entzündung	+	++
Krampfanfälle	+	+++
Angst	+ oder -	Simulationen
Depression	(+) Adjuvans?	Tiermodelle
<i>Tumorerkrankungen:</i>		
Präklinisch	++	++
Klinisch	+	?

*Maida V. and Daenink,
Current Oncol., 2016*

Dosierungen - Übersicht

Tabelle 2: Dosierung von Cannabisblüten, Cannabinoiden und Cannabisextrakt zur oralen Anwendung sowie zur Anwendung in der Mundhöhle

Arzneimittel	Anfangsdosis/Tag	Tagesdosen
Cannabisblüten	0,05 bis 0,1 g	bis 3 g
Dronabinol	1,7 bis 2,5 mg	bis 30 mg
Nabilon (Canemes®)	1 mg	bis 6 mg
Cannabisextrakt (Sativex®)	1 Sprühstoß (= 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD)	bis 12 Sprühstöße

Quelle: Bussick & Eckert-Lill, 2017

Checkliste Kontraindikationen

Kontraindikationen	Vorsicht geboten
Alter unter 25 J	Autofahren
Schwangerschaft, Stillen	Betätigung von Maschinen
Schizophrenie	Aktueller Gebrauch von Sedativa und Hypnotika
Psychotische Episoden, Psychose bei Rauchen v. Cannabis	Hypotension
KHK, Herzerkrankungen	Starker Nikotinabusus (Arteritis-Risiko)
Anamnestisch Alkohol – oder Substanzmissbrauch	Kombination mit starken CYP 3A4-Hemmern*
*Clarithromycin, Ketoconazol, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir	

Aktuelle Kosten in Österreich

Substanz	KVP	AVP	Dosierung	TTK (€)
Canemes (28 x 1mg)	274,25	376,40	Kps. 1mg	ca. 10
Dronabinol (250mg)	178,55	227,00	2,5/5/ 10mg	9,08
Sativex (3x10ml)	514,35	704,35	1 Hub 100µl (2,6mg THC/2,7 CBD)	9,39
CBD Bionorica/Trigal	ca. 40 € pro g	ca. 80 €	200 mg Kps.	ca. 16

Preise Cannabidiol			
Hersteller Pharma	Preis pro Gramm	Preis pro Einheit €	Anmerkungen
Epidyolex (GW)	140	1400	Fertigarzneimittel 1ml =100 mg (79 mg Ethanol)
Bionorica	40 Euro	-----	Preissenkung wird erwartet
Trigal	38 - 44 Euro	-----	Preissenkung wird erwartet
APO Taxierung	80 Euro	-----	Verhandlungen laufend, Ziel: 50 Euro/g
Nahrungsergänzungsmittel			
CBD Hanföl 2% („Hanf-Gesundheit“)	134,50 Euro	26,90	2% (200mg/10ml)
Cibdol CBD Öl 5%	78,00 Euro	39,00	5% (500mg/10ml)
Hanf Complete, Medihemp 5%	63,40 Euro	31,70	5% (500mg/10ml)
CBD Öl „Amber“ 5%	59,80 Euro	29,90	5% (500mg/10ml)
CBD Öl Cannexol 5% (Cannhelp/Schedl GmbH)	49,80 Euro	24,90	5% (500mg/10ml)
CBD Öl 5% Alpex	45,80 Euro	22,90	5% (500mg/10ml)
Cibdol CBD Öl 10%	74,99 Euro	74,99	10% (1g/ 10 ml)
CBD Öl Medihemp	68,50 Euro	68,50	10% (1g/ 10 ml)
austroHEMP CBD 10%	67,99 Euro	67,99	10% (1g/10 ml)
CBD Öl „Vital“	61,90 Euro	61,90	10% (1g/10 ml)
CBD Öl Cannexol 10% (Cannhelp/Schedl GmbH)	58 Euro	58,00	10% (1g/10 ml)
Hanföl 10% (CBDgold)	49,90 Euro	49,90	10% (1g/10 ml)
CBD Öl „Amber“ 15%	66,60 Euro	99,90	15% (1500mg/10ml)
Medihemp 18% CBD Naturöl	88,83 Euro	159,99	18% (1800mg/10ml)
CBD Öl Cannexol 25%	59,96 Euro	149,90	25% (2500mg/10ml)
CBD kristallin 500mg	59,80 Euro	29,90	

CBD Kosten und Dosierung

CBD Dosierung:

Erwachsene:

Start mit 100 mg 0 - 0 -1

Schrittweise steigern auf 0 – 0 – 400 mg
oder auf 2 Portionen aufteilen

0 – 200 mg – 200 mg

Mitunter auch 600 mg/d nötig

Kinder (Epilepsie):

10 - 20 mg/kg Tagesdosis

Analyse von 84 CBD- Produkten aus dem Internet:
 26% enthielten weniger CBD als angegeben
 43% enthielten mehr CBD als angegeben
 Fazit: hohe Variabilität, geringe Standardisierung
 45% bei ölasierten Produkten, 25% bei Tinkturen, 12.5%
 bei Vaporlösungen). Δ9-Tetrahydrocannabinol (Säure) wurde
 in 21% der Proben nachgewiesen

Können Cannabinoide Krebs heilen?



**Rick Simpson – der Mann, der
dank Hanföl mehr als 5000
Krebspatienten zu heilen half**

*Bereits länger als ein Jahrhundert verheimlichen große Konzerne und Pharmaunternehmen weltweit ein Naturheilmittel **gegen Krebs und andere Krankheiten**. Dies tun sie selbstverständlich im Interesse des persönlichen Gewinns. **Rick Simpson hat ein Naturheilmittel gegen Krebs wiederentdeckt und teilt es mit allen, die Interesse haben.***

Ausblick in präklinische Studien:

- Tumorzellen können CB1 und CB2 Rezeptoren exprimieren
- Ausmaß der Expression von CBR kann ein wichtiger prognostischer Parameter sein
- Kombination von Cannabinoiden mit Chemotherapeutika: Steigerung der Effizienz, Verhinderung von Resistenz
- CBD: Antitumor-Effekte über TRPV2/CPR55
- Antiproliferative (und proliferative?) Effekte möglich, immunolog. Vorgänge, Metastasierung, Angiogenese

Inhalation

- Cannabisblüten werden erhitzt (Vapor) und verdampfen bei Temperaturen $> 185^{\circ}\text{C}$.
- Es bilden sich freies THC und CBD als inhalierbares Aerosol.
- Die systemische Verfügbarkeit bei korrekter Anwendung und Inhalation liegt zwischen 29 und 40%.
- Das DAC/NRF (Deutscher Arzneimittelkodex/Neues Rezepturformularum) arbeitet zwei neue Rezepturvorschriften für diese Anwendung aus.
- Werden Verdampfer verwendet, sollten diese als Medizinprodukt ausgewiesen sein (Volcano Medic[®] oder Mighty Medic[®])

Teezubereitungen

- Cannabisblüten können auch als Tee angewendet werden, allerdings unterliegt hier die Dosierung großen Schwankungen.
- Cannabisblüten (1 g/ l) werden hier in kochendes Wasser gegeben und ca. 15 min am Sieden gehalten.
- Cannabinoide sind (sehr) schlecht wasserlöslich und die Decarboxylierung läuft bei 100°C nur langsam ab – was zu einer relativen Ausbeute von ca. 5% führt. (Bei 30min: ca.7,5%).
- Zugabe von fetthaltigen Nahrungsmitteln kann die Ausbeute/Resorption verbessern

Dosierungsschema für orales Dronabinol

Appetitsteigerung, Spastik, chronischer Schmerz	
Anfangsdosis - niedrig	2 x 1 gtt (2 x 0,83 mg)/d; ca. 60 min vor* dem Essen (Mittag, Abend)
- hoch	1 x 3 gtt oder 1 x 2,5 mg Kaps./d abends
Dosistitration - langsam	2 gtt (1,66 mg) alle 1-3 Tage
- schnell	3 gtt oder 2,5 mg Kaps. alle 1-3 Tage
Mittlere Wirkdosis	5-20 (-30) mg/d
Chemotherapie-induzierte Nausea/Emesis	
Beginn	5-10 mg (Obergrenze 5-7 mg/m ² KOF**) 2-3 h vor Chemotherapie sowie alle 4-6 h (3-4 Dosen) über 24 h
Dosistitration	Schrittweise Steigerung auf max. Einzeldosen von 10-15 mg/m ² KOF**
Mittlere Wirkdosis	30 mg/m ² KOF** täglich
Max. Tagesdosis	90 mg/m ² KOF** täglich
*nur für die Indikation Appetitsteigerung, **KOF eines Erwachsenen ca. 1,72 m ²	



Dosierungsschema für Canemes®

Appetitsteigerung, Kachexie, chronischer Schmerz, Spastik	
Startdosis – niedrig	0,25 mg*, 1x tgl.
Startdosis - hoch	0,5 mg*, 1x tgl .
Titration	0.25 - 0.5 mg * alle 3 Tage
Mittlere Tagesdosis	0.25 *– 2 mg /d, 1- 2 x tgl.
Chemotherapie-induziertes Erbrechen, Übelkeit	
Startdosis	1 mg 12 h vor Chemotherapie
Titration	Schrittweise bis ca. 2-3 mg/d
Mittlere Tagesdosis	2-4 mg/d (z. B. 3 x 1 mg oder 2 x 2 mg)
Maximaldosis	6 mg/tgl. (3 x 2 mg)

Canemes® ist in Österreich nicht als Suchtgift klassifiziert: Keine Vignette notwendig!

Sativex

Tag	Anzahl der Sprühstöße am Morgen	Anzahl der 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

1 Hub = 100µl,
2,7mg THC +2,5mg CBD

max. 12 Hub/die

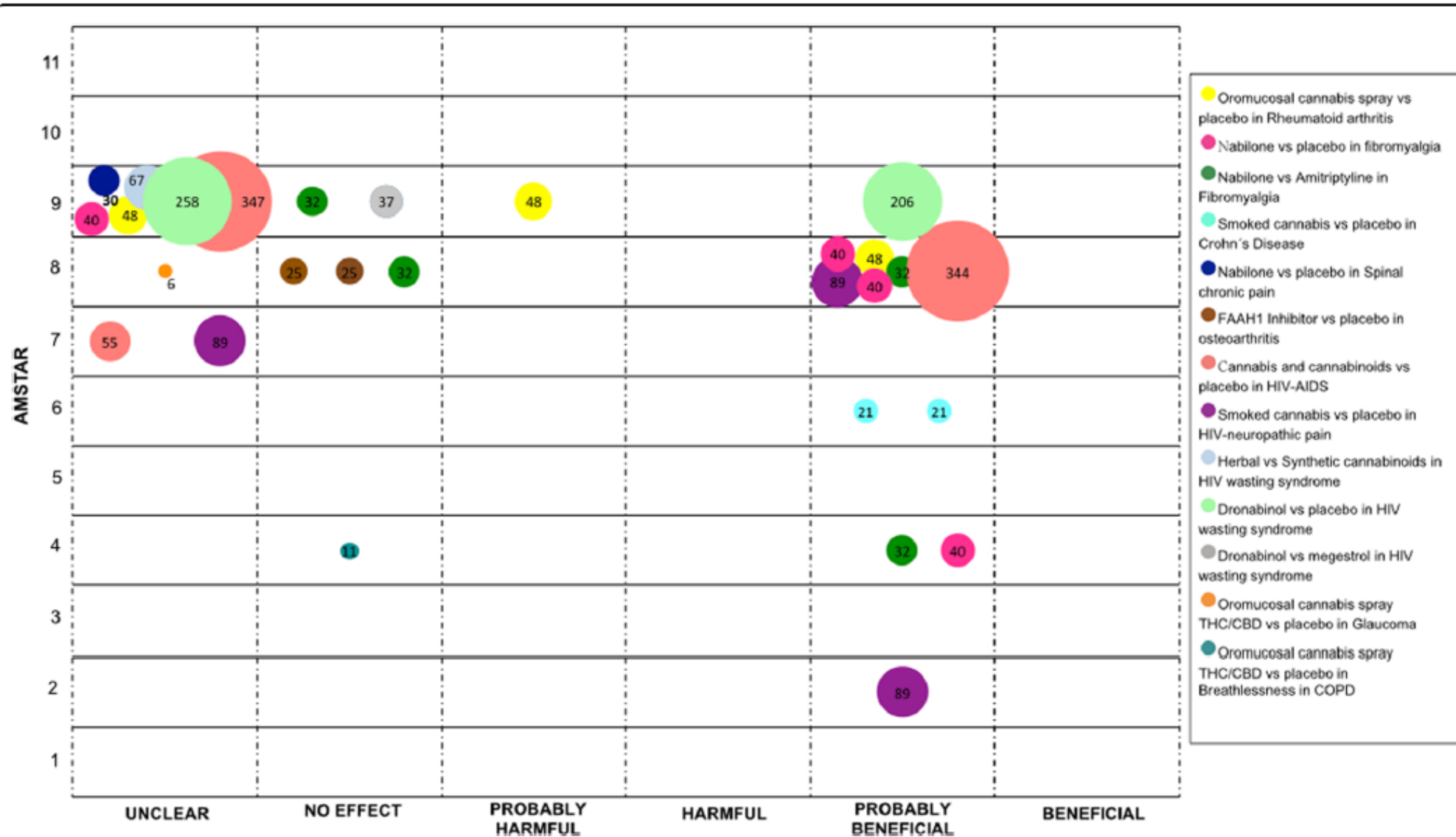


Fig. 7 Evidence mapping of cannabis uses in other medical conditions