Medizinisches Cannabis und "Recreational Use"

Dr. med. Dipl.-Chem.
Konrad F. Cimander
Kompetenzzentrum für
Cannabis-Medizin
K.C.M. Hannover

28. NSF-Symposium 10.05.2023



Conflict of Interest

Der Referent erhielt Vortrags- und Beraterhonorare sowie Reisekosten zu Kongressen von Avextra, Aurora, Camurus, Cannovum, Demecan, Ethypharm, Grow, Indivior, Spektrum, Stada, Tilray und Vertanical

Cannabis als Heilpflanze

2.700 v. Chr. In China erstmals als Heilpflanze erwähnt¹, Anwendung

im alten Ägypten, in Assyrien, Indien, im antiken

Griechenland und Rom

um 1000 n. Chr. In Europa erstmals in die Volksmedizin

eingeführt

Über 100 verschiedene Cannabismedikamente erhältlich²

1850 bis 1950 Rückgang der Verschreibungen aufgrund von

Dosierungsschwierigkeiten, "paradoxen" Wirkungen und der

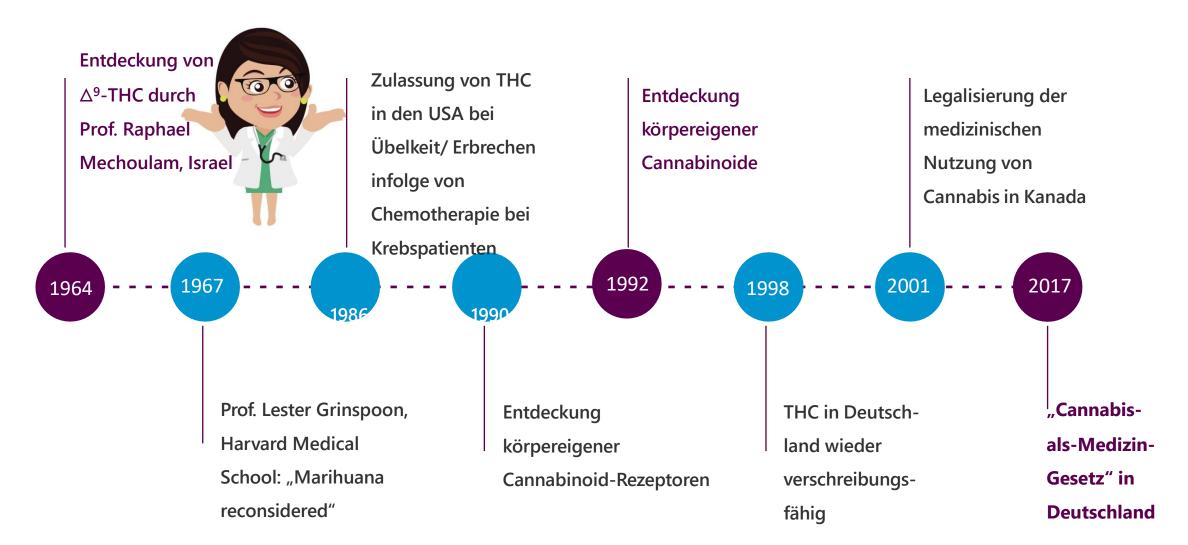
Entwicklung synthetischer Medikamente

1961 Verbot der medizinischen Anwendung durch das internationale

Einheitsabkommen über Betäubungsmittel

¹ Hong-en J. et al. Journal of Ethnopharmacology, 2006. S. 414-422

Cannabis – das Comeback





Medizinisches Cannabis

Alte Heilpflanze als neues Medikament

- ✓ Verordnung seit 2017 legal möglich
- jeder Arzt darf Medikamente auf Cannabinoidbasis verschreiben
- Arzneimittel vor allem Blüten, Extrakte und einzelne Wirkstoffe
- ✓ Derzeit ca. 180-200.000 Patienten in Therapie
- Kostenübernahme durch die Krankenkassen nach Antrag/Genehmigung möglich
- bei vielen Beschwerden und Symptomen Behandlung möglich

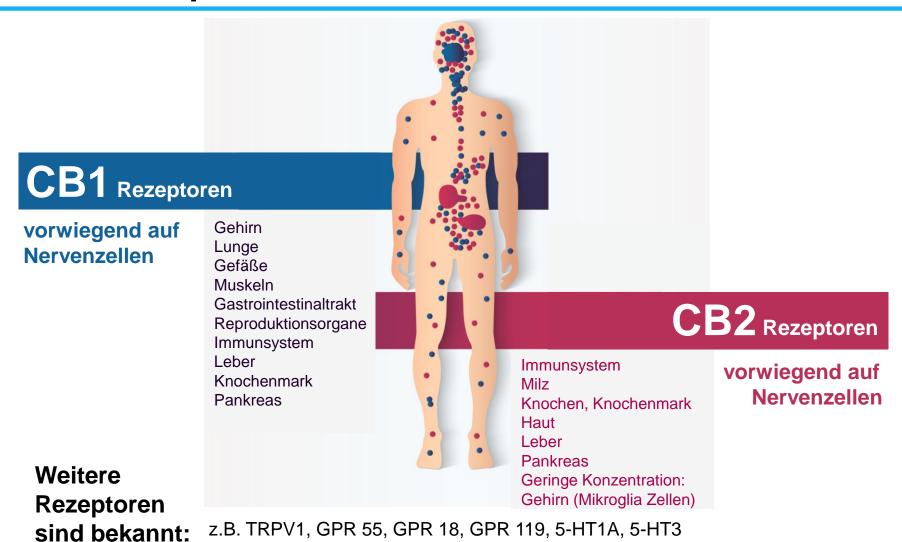


Das Endocannabinoidsystem (ECS)

- Dieses körpereigene Signalsystem wurde "erst" in den 90er Jahren entdeckt und besteht aus **3** Teilen:
 - Cannabinoidrezeptoren Typ 1 und Typ 2 (CB1, auch CNR1 und CB2, auch CNR2)
 - Endocannabinoide (eCB, körpereigene Cannabinoide) Anandamid (Arachidonoylethanolamid, AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) werden vom ESC gebildet
 - Enzyme zum Auf- und Abbau von eCB
- Endocannabinoide fungieren als Botenstoffe und können an CB1 und CB2 binden und diese aktivieren
- Das ECS ist ein wichtiges System zur Modulation der Homöostase (inneres Gleichgewicht im menschlichen Körper)
- Z.B. Schmerz, Schlaf, Appetit, Stimmung und Immunreaktionen werden mit dem ECS reguliert
- Das ECS passt sich Erkrankungen durch eine veränderte Produktion von Endocannabinoiden und der Anzahl an Rezeptoren an



Rezeptoren: die 2 wichtigsten Cannabinoid-Rezeptoren sind ubiquitär im Körper vertreten



→ Komplexe Interaktionsmöglichkeiten, Fokus weiterer Grundlagenforschung







CB1

in fast allen **Gehirnregionen**

Hippocampus, assoziative Großhirnrinde: Gedächtnisbildung | Amygdala, Präfrontalkortex: Emotionsregulation | Striatum,

Motorik |

Nuc. Acumbens:

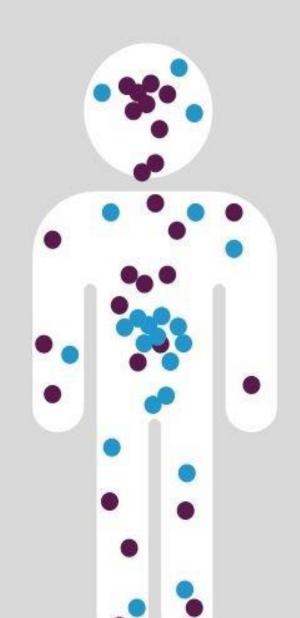
Belohnungsverhalten

Hypothalamus: Stress, Hunger,

Substanzia Nigra, Cerebellum:

Energiebilanzregulation

im Nervensystem, auch in Muskeln, Blutgefäßen, GI-Trakt, Reproduktionstrakt



CB2



in den Zellen des Immunsystems

in Makrophagen, T- und B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen, Monozyten, neutrophile Granulozyten

in Neuronen des Gehirns, Knochen, Milz, Pankreas, Haut, Lunge, GI-Trakt, enterisches Nervensystem, Reproduktionstrakt

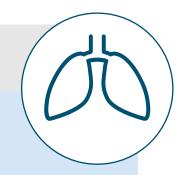
Müller-Vahl K R, Grothenhermen F: Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2020

Übersicht Cannabisarzneimittel

Verschiedene Arzneimittel aus der Cannabis-Pflanze



Inhalation – Vaporisieren



Öliges Vollextrakt









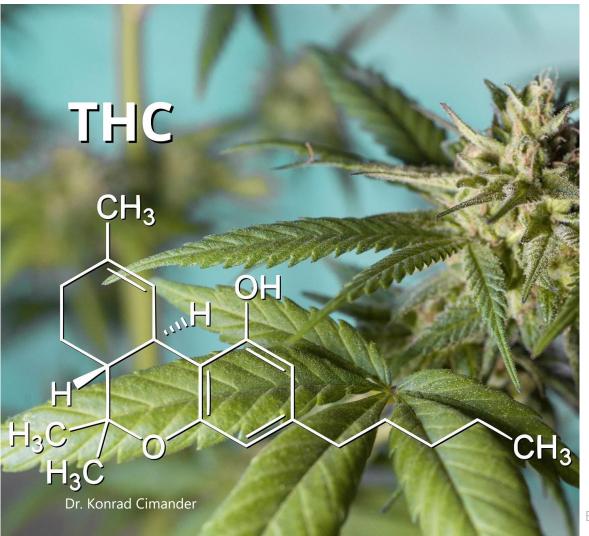






Inhaltstoffe im Cannabis

Die Summe der Inhaltsstoffe macht die Wirkung



THC

- psychoaktiv
- hauptverantwortlich für die "typischen" **Effekte von Cannabis**
- großes therapeutisches Potenzial

Inhaltstoffe im Cannabis

Die Summe der Inhaltsstoffe macht die Wirkung



CBD

- nur schwach psychoaktiv, keine berauschende Wirkung
- "kein" Betäubungsmittel

Medizinisches Cannabis: Schmerzmedizin der Zukunft?

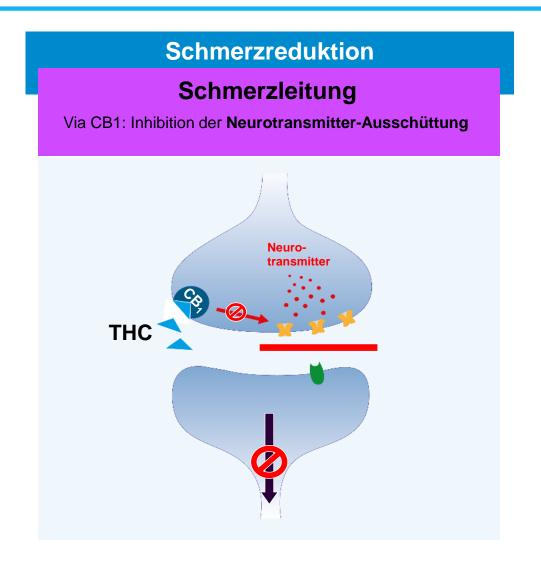
- Seit 20 Jahren keine wesentlichen Innovationen in der Schmerztherapie;
 begrenzte Auswahl an Wirkstoffen
- Zahlreiche chronische Schmerzpatienten erreichen trotz hoher Opioiddosen keine zufriedenstellende Schmerzreduktion (NRS ≥ 4)
- Opioideinsatz wird aufgrund von Nebenwirkungen und Suchtpotenzial immer kritischer betrachtet
- Zunehmend positive Studienlage bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit cannabinoider Analgetika
- Zudem Vielzahl von Kasuistiken mit beeindruckenden Behandlungserfolgen aus der ärztlichen Praxis

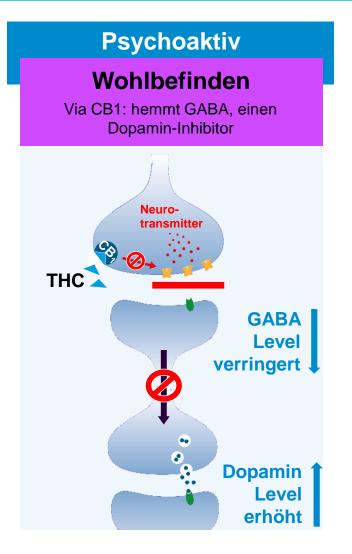


Cannabinoide mit großem Potenzial, die Schmerztherapie zu erweitern



THC - Wirkweise im Endocannabinoidsystem

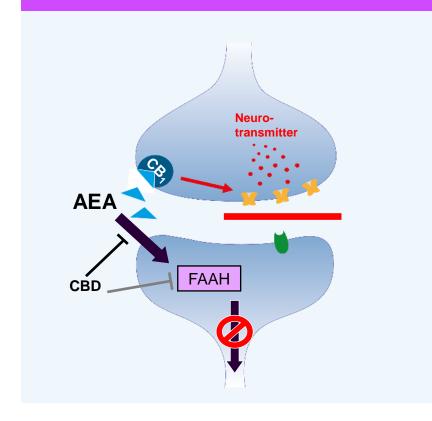




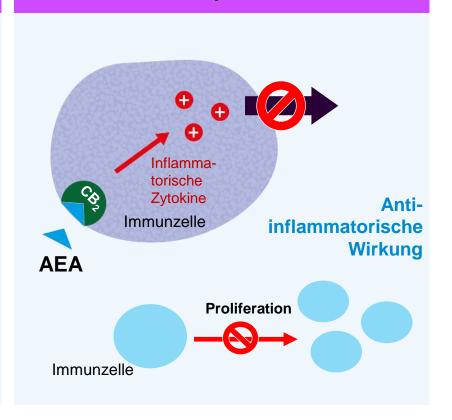
CBD – Wirkweise im Endocannabinoidsystem

Schmerzreduzierend und Entzündungshemmend

Via CB1: Inhibition der Neurotransmitter-Ausschüttung durch erhöhte AEA Konzentration

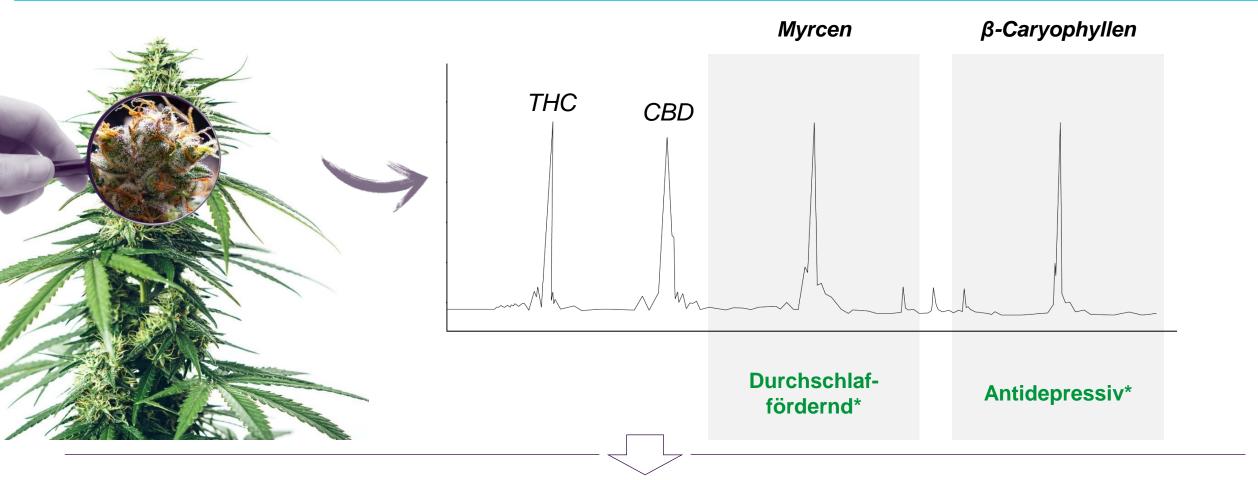


Via CB2: Reduziert Zytokinausschüttung, hemmt Leukozyten-Proliferation





© β-Caryophyllen zeigen durchschlaffördernde und antidepressive Effekte*



Das "richtige" Terpenprofil könnte helfen, neben Schmerzen auch häufige Begleiterscheinungen wie Schlafstörungen und Depressionen zu lindern



Terpene: Jeder kennt die lindernden Effekte









MentholAbwehr vor Insekten

Capsidiol Anti-fungal

LinaloolWechselwirkung mit Insekten

Eukalyptol (Cineol)
Abwehr vor Pathogenen und
Pflanzenfressern

Kühlend / Schmerzstillend

Medizinische Wirkung

Durchblutungsfördernd

Bakteriostatisch

Anxiolytisch

Sekretomotorisch (Bronchitis), Chr. Atemwegserkrankungen

Jede Pflanze hat eigene Terpenzusammensetzung Vielzahl an Terpenen bekannt

Terpene

Limonene (Zitronen)

- stimmungsaufhellend/ antidepressiv
- immunstimulierend, antimikrobiell
- anxiolytisch
- Hauttherapeutisch
- magensäureregulierend

α-Pinen (Fichtennadeln)

- entzündungshemmend
- bronchodilatatorisch
- gedächtnisleistungsunterstützend

β-Myrcen (Hopfen)

- entzündungshemmend
- analgetisch (schmerzlindernd)
- muskelrelaxierend
- sedierend, hypnotisch

Linalool (Lavendel)

- angstlösend
- entspannend, sedierend
- analgetisch
- antikonvulsiv (krampflösend)

Caryophyllenoxid (Basilikum)

- thrombozytenaggregationshemmend
- antimykotisch
- insektizid

β-Caryophyllen (schwarzer Pfeffer)

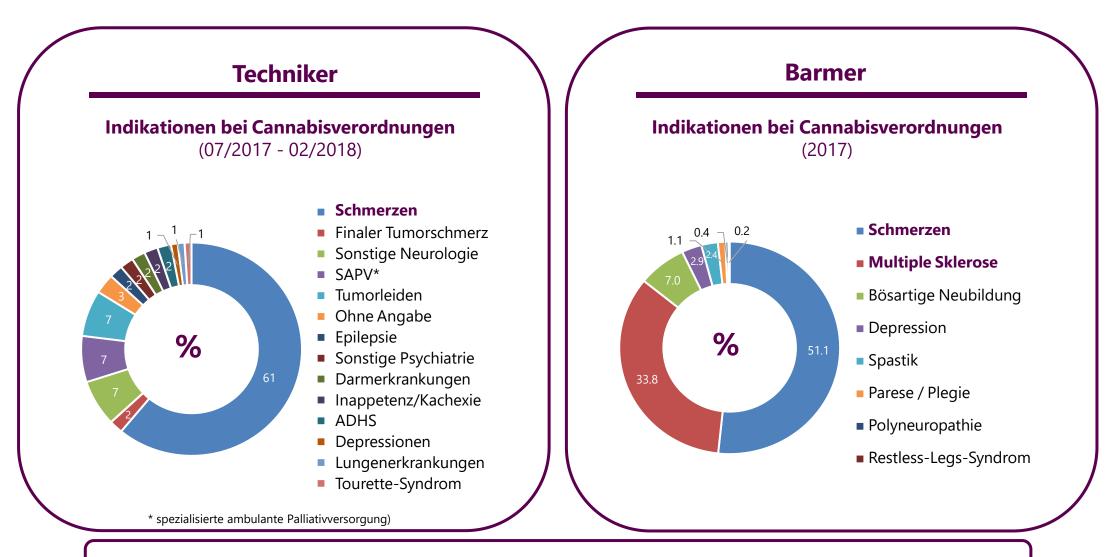
- entzündungshemmend
- gastroprotektiv
- antiparasitär
- suchtentwöhnungsunterstützend (da selektiver CB2 Agonist)

Nerolidol (Orangenblüte)

- sedierend
- antiparasitär

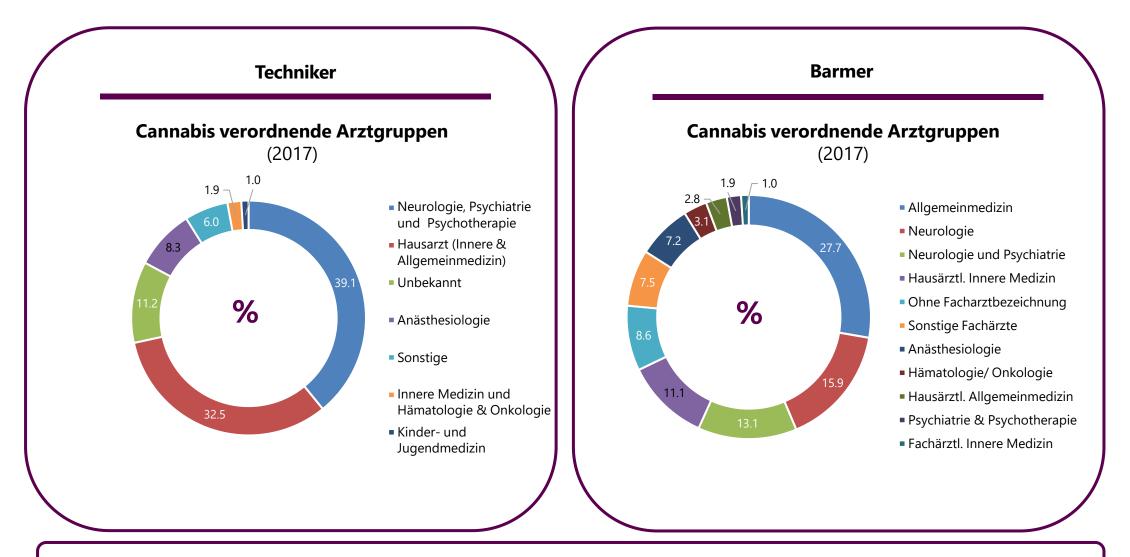


Häufigste Indikationen bei Cannabis Verordnungen



Cannabis wird vor allem in der Schmerzmedizin eingesetzt

Cannabis Verordnungen nach Arztgruppen



Medizinisches Cannabis wird vor allem von Neurologen und Allgemeinmedizinern verordnet.

Mögliche Einsatzgebiete der Cannabistherapie

Gut etablierte Indikationen

THC

- Chronischer Schmerz
- Neuropathischer Schmerz
- Tumorschmerz
- Nicht-tumorbedingter Schmerz
- Schmerzhafte Spastik
- Spastik bei MS
- · Fibromyalgie, insbesondere mit Schlafstörungen
- Chemotherapie-bedingte Übelkeit / Erbrechen
- Untergewicht / Appetitlosigkeit / Kachexie, insbesondere bei HIV

CBD

Therapierefraktäre Epilepsie

Weitere Indikationen mit zunehmend positiver Evidenz

- Chronisch entzündliche (Autoimmun-) Erkrankungen:
 - Morbus Crohn
 - Rheumatoide Arthritis
- Schlafstörungen bei chronischen Schmerzen
- Viszeraler Schmerz
- Tourette-Syndrom
- Dyskinesien
- ...

Die Therapiehoheit liegt beim Arzt. Aufgrund des vielseitigen Wirkprofils lohnt der Therapieversuch auch bei weniger belegten Indikationen!

Medizinisches Cannabis wird in den DGS-Praxisleitlinien ausdrücklich empfohlen

Cannabinoide mit höchstem DGS-Empfehlungsgrad (A) bei:



- ✓ Neuropathischem Schmerz
- Chronischem Schmerz
- Tumorschmerz
- ✓ Nichttumorbedingtem Schmerz
- Spastischem Schmerz bei MS

Medizinisches Cannabis

Laut der Deutschen Gesellschaft für Schmerz sind viele Therapieansätze möglich

Empfehlungsgrad A:

- Indikationen chronischer Schmerz
- Tumorschmerz
- nichttumorbedingter
 Schmerz
- neuropathischer Schmerz
- Schlafstörungen bei chronischem Schmerz
- spastischer Schmerz (MS)

Empfehlungsgrad B:

- Untergewicht
- Appetitlosigkeit/Kachexie
- Morbus Crohn (Schmerz und Gewicht)
- Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie

- viszeraler Schmerz
- Tourette-Syndrom
- rheumatologisch ausgelöster Schmerz

Empfehlungsgrad C:

Behandlung von Symptomen bei Traumatisierungen findet kaum Beachtung

Quelle: PLL DGS Confidential 24

Behandlungsschema Schmerz (Pharmakotherapie)

S2K DGN Schema

Neuropathischer Schmerz

Gemischter Schmerz (neurop./nozizep.)

Stufe 1 Neuropathischer Schmerz Antikonvulsiva: Gabapentin, **plus** Nicht-Opioid-Analgetika: z.B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen,

geeignet

⇒ Hinweis: Nicht-Opioid-Analgetika sind nicht für die Langzeittherapie

Diclofenac, Paracetamol, Metamizol

Nozizeptiver Schmerz

Nicht-Opioid-Analgetika:

z.B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol, Metamizol

⇒ Hinweis: Nicht-Opioid-Analgetika sind nicht für die Langzeittherapie geeignet

Pregabalin

SSNRI*: Duloxetin

TZA**: Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin, Imipramin

Lidocain- oder Capsaicin-Pflaster (nach Möglichkeit)

Schwache und/oder Starke Opioide

⇒ Hinweis: Bei neuropathischen Schmerzen entsprechen die Stufen Empfehlungsgraden, Kombinationen werden empfohlen

Schwache Opioide:

Tramadol, Dihydrocodein, Tilidin (+Naloxon)

Starke Opioide:

z.B. Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Buprenorphin, Hydromorphon

⇒ Hinweis: Nach WHO Schema können auf jeder Stufe die aufgeführten Medikamente miteinander kombiniert und/oder zusätzlich Begleitmedikamente eingesetzt warden, z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antikonvulsiva.

WHO Schema

Legende:

Empfohlener Wechsel zur nächsten Stufe: anhaltende Schmerzen mit NRS > 4 und Schmerzreduktion bisherige Stufe < 30%

Kasuistik: männlich, 60 Jahre

(1/2)

Anamnese

- Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Stadium 2 nach Hoehn & Yahr)
- Arterielle Hypertonie
- Chronische Niereninsuffizienz (G1 A2)
- Rezidiv Urothelkarzinom der Harnblase pTa G1 Low-grade (ED 6/17)

Bisherige Therapie

- 2012-2014 medikamentöse Leitlinientherapie
 - → Zunahme der UAW
 - Sifrol Ödeme
 - Requip Übelkeit
 - Rotigotin unzureichende Wirkung
- Ab 2014 Madopar T, 3 x 125 mg
 - → 2015 Zunahme Akinese, Tremor, Insomnie
- Ab 2018 Kombinationtherapie:
 - Levocomp, 4 x 100/25 mg
 - **Pramipexol ret.**, 1 x 0,52 mg
 - Rotigotin

- Zusätzlich zur Parkinson-Therapie:
 - Schmerzmedikation: Paracetamol, Codein, Novalgin, Tramadol, Neurostimulator
 - Nicht-medikamentös: Logopädie, Krankengymnastik
 Physio- und Ergotherapie
- Ergebnis: neurodegenerativem Verlauf mit axialer Instabilität, Dysarthrie und Dysphorie keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen
- zusätzlich **Schlafstörungen**, **Schmerzen** und **depressive Verstimmungen**

Kasuistik: männlich, 60 Jahre

(2/2)

Cannabis-Therapie

2020: Verordnung THC 50/CBD 50 Cannabis Vollextrakt
 → nach Titrationsphase Einstellung auf 24 Tropfen morgens (14,4 mg) und 8 Tropfen abends (4,8 mg)

Ergebnis

- Schmerzen von NRS 8 auf NRS 1 2
- Wenig Einfluss auf Tremor, aber:
 - Spaziergänge über 2 Stunden sind jetzt möglich, vorher max. 300 Meter
 - Blutdruck jetzt normal bei 120/80 (vorher bis zu 180/100)
 - Insgesamt deutliche Besserung der **Bewegungssituation**
 - Deutliche Besserung der **Lebensqualität**
 - Bessere Schlafqualität

Kasuistik: männlich, 40 Jahre

Anamnese



- Retinitis pigmentosa (H35.5+G)
- Cluster-Kopfschmerz (G44.0+G) (NRS bis 10, häufig 10)
- Rezidivierende depressive Störung (F33.9+G)
- Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1+G)

Bisherige Therapie



 Diverse Schmerzmedikationen ohne Erfolg, dadurch starke psychische Schwankungen

Ibuprofen 2400 mg

Novalgin 2,5 g i.v., max. 4 g/Tag

- O2 Therapie mit nur vorübergehender Wirkung
- Psychotherapie, kein Ansprechen aus Sicht des Patienten
- Folge: sozialer Rückzug, massive Schlafstörungen, Antriebslosigkeit

Kasuistik: männlich, 40 Jahre

Cannabis Therapie



- THC-reiche Blüte (13,5% THC), 3 x 200 mg verdampfen und inhalieren
 → wenig Veränderung der Schlafstörung und des Antriebs
- Umstellung auf eine noch THC-reichere Blüte (22% THC), 5 x 200 mg, verdampfen und inhalieren
 - → deutliche Verbesserung

Ergebnis



- NRS im Symptomenkomplex: max. 5
- Keine Schlafstörungen mehr
- PTBS aus Sicht des Patienten -50%
- Hat sich "seit Jahren nicht mehr so gut gefühlt", "sensationelle Wirkung"

Therapie mit Cannabis: Vorteile der Therapie

Nebenwirkung / Verträglichkeit

Weit besser tolerierbar im Vergleich zu anderen Analgetika (Newman et al 2017)

Risiko Überdosierung

Sehr geringes Vorkommen der Cannabinoid-Rezeptoren im Hirnstamm



Kein Einfluss auf lebenserhaltende Funktionen



Kein bekannter Todesfall durch Überdosis

Risiko Abhängigkeit

Entzugssymptome selten (Kommentar: Seit med. Nutzung und ärztlicher Begleitung bei Erwachsenen)

Weitaus geringer als bei Opioiden



! Langsame Eintitrierung wichtig!



Die am häufigsten verwendeten

Medizinischen Cannabis Extrakte



m

Cannabinoide – Charakteristik der Darreichungsformen

	Applikation: Orale Aufnahme (Tropfen, Spray, Kapseln, Öl)	Applikation: Inhalation (Blüten)
Dauer bis Wirkungseintritt	30-90 Minuten	Sekunden bis wenige Minuten
Dauer bis maximale Wirkung	2-4 Stunden	10-20 Minuten
Gesamtdauer der Wirkung	4-8 Stunden	2-3 Stunden
Anwendungen pro Tag	1-2 mal	mehrfach
Vorteil	Niedriger Peak bei (Neben-) Wirkungen	Schnelle Wirkung, Nebenwirkungen von kurzer Dauer, rasches Eindosieren
Nachteil	Nebenwirkungen halten länger an, Dosisfindung dauert länger	Hoher Peak bei Wirkungen und Nebenwirkungen, Gerät (Verdampfer) notwendig



Plenert M., Stöver H: Cannabis als Medizin. 2. Ausgabe, Juni 2020

Die Titration: Ermittlung der optimalen Dosis von Cannabis-Vollextrakten für jeden Patienten notwendig

Titration



Schrittweise Anpassung einer Medikamentendosis

Ziel



Patientenindividuelles Gleichgewicht zwischen therapeutischer Wirkung und minimalen Nebenwirkungen

Vorgehen



Schrittweise Erhöhung der Dosis, bis gewünschtes therapeutisches Ergebnis erzielt ist

Optimale Dosierung morgens und abends

G-BA Beschluss vom 16.März 2023

- Keine gravierenden Änderungen, aber einige Unklarheiten in den tragenden Gründen
- Weiterhin Genehmigungsvorbehalt durch die KK
- 1 Erleichterung: bei einer SAPV kein Antrag mehr notwendig
- Kein Facharztvorbehalt
- Weiterhin Begründung für Extrakte und Blüten

Eckpunktepapier zum kontrollierten Zugang für Erwachsene vom 12. April 2023

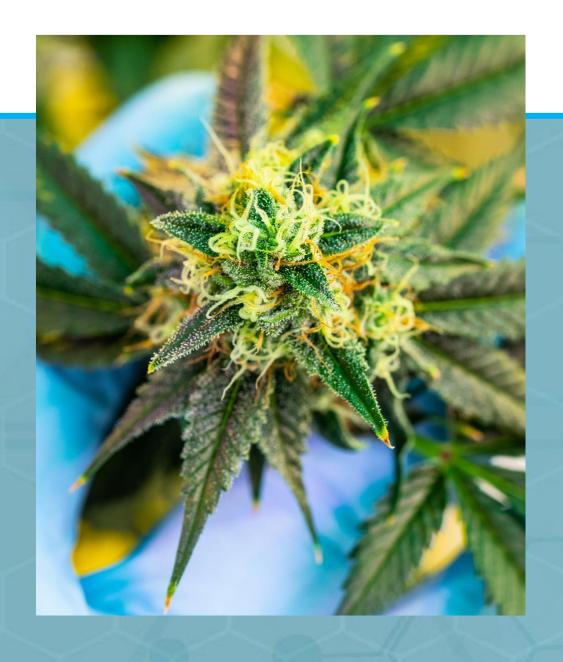
- 2 Säulen Modell
- Club Anbau und Regional Modell/ CARe
- Nicht gewinnorientierte gemeinnützige Vereinigungen (Social Clubs)
- Eigenanbau von 3 Pflanzen
- Wissenschaftlich konzipierte regional begrenzte und befristete Modellvorhaben

Mögliche Auswirkungen des aktuellen G-BA Beschlusses und des Eckpunktepapiers zur kontrollierten Abgabe von Cannabis

- Gefahr, das Patienten nach Ablehnung der Kostenübernahme durch die KK in den Selbstversorgerbereich gehen/wechseln
- Eine qualitative Arzneimittelversorgung nach GMP findet nicht mehr statt
- Schwerwiegende Erkrankungen in allen Indikationen erfahren keine individuelle ärztliche Begleitung und gefährden dadurch den therapeutischen Erfolg
- Die Regelungen zu Genusscannabis senken noch stärker die gesetzlich vorgesehenen Erstattungsmöglichkeiten

Verbändeübergreifende Forderungen an Politik und Krankenkassen

- Sicherstellung der flächendeckenden Versorgung mit medizinischem Cannabis
- Anpassen des Genehmigungsvorbehalts
- Medizinalcannabis aus dem BtMG herausnehmen
- Ausbau und nationale F\u00f6rderung von Forschungsvorhaben
- Einrichtung eines nationalen unabhängigen Registers zur systematischen Datenerhebung



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit