

Vorwort

Durch eine Gesetzesänderung, die Anfang 2017 in Kraft trat, wurden Cannabisblüten und Extrakte aus Blüten in Deutschland Medikamente, die von jedem Arzt auf einem Betäubungsmittelrezept verschrieben werden können. Davor war dazu eine Ausnahmeerlaubnis bei der Bundesopiumstelle in Bonn erforderlich. Die Verschreibung von Cannabisblüten ist daher keine Ausnahme mehr. Apotheker werden vermutlich vermehrt Patienten bedienen und beraten, die mit einem entsprechenden Rezept ihre Apotheke betreten.

Darüber hinaus müssen die Kosten einer Behandlung mit cannabisbasierten Medikamenten, wie Dronabinol, Nabilon und des Cannabisextrakts Sativex® sowie von Cannabisblüten und -blütenextrakten unter bestimmten Voraussetzungen von den Krankenkassen übernommen werden. Auch diese Regelung wird zu einer Zunahme ärztlicher Verordnungen von Medikamenten auf Cannabisbasis führen.

Wir hoffen, dem mit dieser Entwicklung verbundenen gestiegenen Interesse an sachlicher und übersichtlicher Information für Apothekerinnen und Apotheker zu den wichtigsten Themen rund um Cannabis auf Rezept, mit unserem Buch gerecht zu werden.

Der vorliegende Ratgeber informiert Sie in der Apotheke in kompakter Form über alles Wissenswerte zum „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“: In einem kurzen Abriss werden die historische Anwendung von Cannabis beschrieben und der Weg des Gesetzes und seine Auswirkungen auf andere Regelwerke erläutert. Wissenswertes zur Botanik von Cannabis, zur Toxizität, bestehenden Monografien und Rezepturvorschriften schließen sich an. Er zeigt Ihnen auf, welche Prüfungen in der Apotheke vorgenommen werden müssen. Weiterhin gibt er Ihnen einen Überblick über derzeit in Deutschland verfügbare cannabisbasierte Medikamente und erklärt, wie ein vom Arzt verordnetes ausländisches Betäubungsmittel zum deutschen Patienten gelangt.

Sie erhalten Informationen zur Dosierung und der Art der Anwendung der verschiedenen Medikamente. An Beispielen wird erläutert, wie korrekte BtM-Rezepte für Cannabisblüten, -extrakte, Fertig- oder Rezepturarzneimittel aussehen müssen und was bei deren Belieferung zu beachten ist – hier vor allem auch, was bei Nichtverfügbarkeit einer Blütenart zu tun ist. Der Ratgeber führt an, welche Wechselwirkungen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Art möglich und zu beachten sind und welche Nebenwirkungen bei der Anwendung von cannabisbasierten Medikamenten auftreten können.

Abgerundet wird dies alles durch eine Übersicht zahlreicher Erkrankungen, bei denen Cannabis zur Anwendung kommen kann und einen Abriss über das wichtige Endocannabinoidsystem, das letztlich ja auch Ziel der exogen zugeführten Cannabinoide Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) ist, um die erwünschten Effekte der Cannabis-Medikation zu vermitteln. Zuletzt finden Sie Quellen für weiterführende Informationen zur Anwendung von cannabisbasierten Medikamenten oder deren Beschaffung.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Beratung zu cannabisbasierten Arzneimitteln und deren Abgabe in der Apotheke.

Unser Dank gilt Frau Marlene Bareiß vom Deutschen Apotheker Verlag für die Möglichkeit, diesen Cannabis-Ratgeber für Sie zu erstellen. Bei ihr fanden wir große Unterstützung und sie stand uns bei Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite.

Laupheim, Rüthen, Berlin,
im März 2017

Dr. Klaus Häußermann,
Dr. Franjo Grotenhermen,
Dr. Eva Milz

3 Erstattungsfähigkeit von cannabisbasierten Arzneimitteln

Artikel 4 des neuen Gesetzes sieht eine Änderung des SGB V vor, um die Erstattung zu regeln. Dort wird die Neufassung des § 31 ausgeführt. Diesem Paragraphen wird ein Absatz 6 angefügt, der gesetzlich Versicherten mit einer schwerwiegenden Erkrankung einen Anspruch auf die Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf die Versorgung mit den Arzneimitteln Dronabinol und Nabilon zubilligt. Die Voraussetzungen für eine Erstattung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung sind in den Punkten eins und zwei dieses Absatzes ausgeführt. Hierbei geht es sowohl um die Erstattung von Cannabisblüten als auch von -extrakten. Zusätzlich sind hier auch noch die Positionen Dronabinol und Nabilon in der Anlage III des BtMG für eine Erstattung mit einbezogen.

3.1 Voraussetzungen für die Erstattung

Die erste Voraussetzung zur Verschreibung eines cannabisbasierten Arzneimittels ist, dass eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung entweder

1. nicht zur Verfügung steht oder
2. 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.

Dies bedeutet, dass der Patient entweder erfolglos mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen therapeutischen Methoden behandelt wurde oder dass der Arzt mit den eventuell noch verfügbaren und bisher noch nicht angewendeten Leistungen eher Nachteile für den Patienten sieht, die beim Einsatz von cannabisbasierten Arzneimitteln nach seiner Einschätzung nicht zu erwarten sind.

Zum Zweiten soll eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome bestehen. Damit ist nicht gemeint, dass es wissenschaftliche Daten zur Verwendung von cannabisbasierten Medikamenten bei einer bestimmten Indikation geben muss. Die beobachteten therapeutischen Wirkungen beim jeweiligen Patienten sind ausreichend.

Vor der erstmaligen Verschreibung von cannabisbasierten Arzneimitteln für einen GKV-Patienten muss 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 (zum Beispiel 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.

Die Verordnung eines cannabisbasierten Arzneimittels bei erstmaliger Konsultation des Arztes als erste Therapieoption zulasten der GKV ist nicht zulässig. Ein sofortiger Therapiebeginn etwa mit Cannabisblüten kann allenfalls durch Ausstellung eines Privatrezepts erfolgen, bis ein eventuell gestarteter Genehmigungsprozess auf Kostenübernahme durch die Krankenkasse abgeschlossen ist. Dabei muss der Patient sein Arzneimittel in der Zwischenzeit jedoch selbst bezahlen.

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

6 In Deutschland verfügbare Medikamente

6.1 Cannabisblüten

6.1.1 Niederländische Sorten

Mehrere Jahre waren in Deutschland nur niederländische Cannabisblüten verfügbar. Das Unternehmen **Bedrocan BV** darf diese in den Niederlanden mit einer Lizenz und unter Überwachung durch die dortige Cannabisagentur OMC (Office of Medicinal Cannabis) herstellen. Die Agentur ist dem niederländischen Gesundheitsministerium unterstellt. Fagron BV in den Niederlanden verpackt die Blüten in 5-g-Dosen, welche anschließend von der deutschen Fagron-Schwesterfirma mit Sitz in Barsbüttel in der Nähe Hamburgs als lange Zeit einzigem Unternehmen nach Deutschland eingeführt werden durften. Hier übernimmt diese dann

▣ **Tab. 6.1** 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 %

▣ **Tab. 6.2** THC/CBD-Gehalte der Cannabisblüten aus kanadischem Anbau

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 %

die Abgabe an Apotheken im Rahmen des BtM-Binnenhandels.

Bedrocan BV produziert fünf verschiedene Sorten von Cannabis, die in 5-g-Dosen sowohl für die Versorgung niederländischer als auch ausländischer Patienten angeboten werden (▣ Tab. 6.1). Diese Sorten unterscheiden sich in den Gehalten der beiden Cannabinoide Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Die niederländischen Sorten werden auch durch das Berliner Unternehmen Pedanios GmbH vertrieben.

6.1.2 Kanadische Sorten

Im Sommer 2016 hatte mit MedCann GmbH in St. Leon-Rot ein weiteres Unternehmen in Deutschland angekündigt, dass es die Versorgung Deutschlands mit Medizinalcannabis aus Kanada aufnehmen will. In Kanada ist es ebenfalls erlaubt, unter Überwachung durch die Kanadische Cannabisagentur Medizinalcannabis herzustellen. Dort besitzen 37 Unternehmen eine staatliche Lizenz zur Produktion (Stand Dezember 2016) nach der Vorschrift MMPR (Marihuana for Medical Purposes Regulations).

Die Bundesopiumstelle hatte zunächst im Juli und dann aktualisiert mit Stand September 2016 kommuniziert, dass damit vier weitere Sorten von Cannabisblüten in Deutschland zur Versorgung von Patienten zur Verfügung stehen. Diese sind in ▣ Tab. 6.2 aufgeführt.

▣ **Tab. 6.3** 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 %

Im Dezember 2016 wurden dann weitere fünf kanadische Sorten von der Bundesopiumstelle zugelassen. Diese werden von der Firma Peace Naturals produziert und von Pedanios eingeführt. ■ Tab. 6.3 führt diese Sorten und deren Cannabinoid-Gehalte auf.

6.1.3 Zukunftsaussichten

Abhängig davon, wie häufig Cannabisblüten zur Therapie nach Inkrafttreten des Gesetzes verschrieben werden, könnten zukünftig vielleicht noch weitere Unternehmen auf dem Markt auftreten, die Medizinalcannabis aus dem Ausland bei uns anbieten. 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. Voraussetzung für eine erlaubte Einfuhr von Blüten aus weiteren Ländern als den Niederlanden und Kanada ist natürlich immer, dass diese Interimsware aus einem Land stammt, in dem eine staatliche Cannabisagentur auf Basis der Vorgaben des Einheitsübereinkommens von 1961 über die ordnungsgemäße Herstellung ausschließlich zu medizinischen Zwecken wacht.

Vermutlich wird das BfArM neben der Bekanntgabe der bisher möglichen Sorten für eine arztgestützte Selbsttherapie zukünftig auch veröffentlichen, welche Händler diese anbieten. Die Ärzteschaft muss wissen, welche Cannabissorten tatsächlich für eine bedarfsgerechte Therapie zur Verfügung stehen und kann sich dazu bei der **Bundesopiumstelle** erkundigen. Außer den derzeit neun Varianten könnten künftig auch noch weitere angeboten werden. Sollte es keine Veröffentlichung der deutschen Händler von ausländischen Cannabisblüten von der Bundesopiumstelle geben, so muss sich eine Apotheke beim Vorliegen eines BtM-Rezepts für Blüten im Einzelfall schriftlich oder telefonisch an die Behörde wenden, um zu erfahren, von wem die betreffende Sorte erworben werden kann. Hierzu bietet die Homepage der Bundesopiumstelle verschiedene Kontaktmöglichkeiten an. Man erreicht sie über die Startseite des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte www.bfarm.de.

6.2 Extrakte aus Cannabisblüten

Extrakte aus Cannabisblüten zur oralen Anwendung waren bisher nur für Patienten mit einer Ausnahmegegenehmigung erhältlich. Geliefert wurden und werden diese auch künftig von der Firma Bionorica Ethics GmbH in Neumarkt in der Oberpfalz. Dabei handelt es sich um eine Lösung von nativem Cannabisextrakt in

Miglyol. Der Extrakt enthält unterschiedliche Cannabinoide, die Lösung ist auf einen Gehalt von 5 % THC eingestellt. Das gelieferte Volumen beträgt 12 ml und muss künftig aufgrund ärztlicher Verordnung in der Apotheke auf den vorgegebenen Gehalt bzw. die gewünschte Konzentration von THC eingestellt und in eine mit einem Tropfer versehene Flasche abgefüllt werden (analog ► Kap. 6.3). Alternativ kann das Arzneimittel in einem Gefäß mit Pumpspender bzw. Dosierpumpe geliefert werden. Der Patient nimmt dann die ärztlich angewiesene Menge oral zu sich. Derzeit gibt es keine Hinweise darauf, dass auch andere Unternehmen einen solchen Extrakt anbieten würden.

Alkoholische Cannabisextrakte werden derzeit in Deutschland standardmäßig nicht angeboten. Es ist aber denkbar, dass diese nach dem Vorbild der Schweiz, wo es solche bereits zur medizinischen Anwendung mittels eines Vaporisators gibt, auch bei uns in Deutschland erhältlich sein werden. Auch hierzu bot Dr. Andreas Kiefer auf dem Berliner Cannabis-Symposium im Juni 2016 die Erstellung einer Rezepturvorschrift zur inhalativen Anwendung von (alkoholischen) Extrakten an. Weiterhin sollte das Angebot von Rezepturvorschriften auch noch durch eine von der Apotheke hergestellte (nichtalkoholische) peroral einzunehmende Lösung abgerundet werden. Ob bzw. bis wann es solche NRF-Rezepturen der DAC/NRF-Kommission tatsächlich geben wird, war bei der Erstellung der Texte zu diesem Buch nicht bekannt.

6.3 Dronabinol

Als verschreibungsfähige Substanz wird in Deutschland nur das in Anlage III des BtMG aufgeführte Dronabinol angeboten. Sie kann bei den Firmen THC Pharm GmbH in Frankfurt/M, Bionorica Ethics GmbH in Neumarkt in der Oberpfalz sowie Fagron GmbH in Barsbüttel bestellt werden.

Mit Dronabinol können auf entsprechende ärztliche Anweisung hin Rezepturarzneimittel zur oralen Anwendung angefertigt werden. Dies sind zum einen 2,5 %ige ölige Tropfen und zum anderen Kapseln in den Stärken 2,5 mg, 5 mg und 10 mg. Hierzu gibt es die beiden NRF-Herstellungsvorschriften 22.7 (Kapseln) und 22.8 (Tropfen). Die Hersteller bieten zu Ihren Dronabinol-Wirkstoffsets auch **Herstellsets** an, mit denen die entsprechenden Medikamente hergestellt und dann auch *lege artis* abgefüllt werden können. Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist der, dass dort für die Herstellung der öligen Tropfen gleich ein passendes Gefäß sowie ein passender Tropfer mit kindergesichertem Verschluss bzw. als Alternative eine Dosierpumpe wie auch eine ausreichende Menge des Lösungsmittels (pal-

7 Dosierung und Art der Anwendung

7.1 Dosisfindung

Bei einer Cannabistherapie können bei den Patienten auch unangenehme Nebenwirkungen auftreten, die sich anfangs bspw. in Abdominalschmerzen oder Übelkeit, Schwindel, Nervosität oder Benommenheit, aber auch in Tachykardie oder allgemeiner Schwäche sowie weiteren Symptomen äußern können.

■ **MERKE** Um Nebenwirkungen auszuschließen bzw. zu minimieren, sollte zu Beginn stets langsam titriert werden, bis eine wirksame Dosis erreicht ist.

Dies gilt für Blüten und Extrakte ebenso wie für Rezepturarztmittel oder die Anwendung eines Fertigarztmittels. Ärzte, die Patienten mit cannabisbasierten Medikamenten behandeln, berichten davon, dass diese Phase oft weniger als 2 Wochen dauert. Im Gegensatz dazu weist die Firma THC Pharm in ihren „Anwendungshinweisen für Dronabinol-Patienten“ darauf hin, dass es auch bis zu 4 Wochen dauern kann, bis sich eine adäquate Dosierung herauskristallisiert hat. Diese längere Anpassungsphase ist dabei als normaler Prozess anzusehen und kann dazu beitragen, dass Nebenwirkungen gar nicht erst auftreten oder sie zumindest vermindert werden. Cannabisbasierte Arzneimittel unterscheiden sich hier nicht von anderen Arzneimitteln, bei denen Patienten gelegentlich eine Therapie aufgrund der Nebenwirkungen beenden. Es kann durchaus vorkommen, dass einzelne Patienten bereits bei relativ niedrigen Dosierungen unerwünschte Wirkungen erleben, die auch persistieren können. Andere Patienten wiederum vertragen hohe Dosierungen, ohne jemals davon betroffen zu sein. Hier besteht eine große Bandbreite. Eine Rolle bei der Verträglichkeit spielt zudem, ob und welche Erfahrungen Patienten in ihrem Leben bereits mit Cannabis gemacht haben. Nebenwirkungen aufgrund einer zu raschen Dosissteigerung sollten unbedingt vermieden werden, da der Patient sonst möglicherweise eine weitere Therapie mit Cannabis ablehnt, obwohl eine

erfolgreiche Behandlung durchgeführt und eine Besserung der Beschwerden erzielt werden könnte.

7.2 Dosierung

Nachfolgend sind Dosierungen aufgeführt, die sich aus bereits zugelassenen Fertigarztmitteln oder daran sich orientierenden Rezepturarztmitteln ergeben haben. Die Bandbreite an Tagesdosierungen von THC ist darüber hinaus abhängig von der jeweiligen Indikation und schwankt zum Teil erheblich. So ergab sich bei einer Studie von Wade und Kollegen bei 160 MS-Patienten ein Bereich von 2,5–120 mg THC pro Tag. In einer anderen Untersuchung mit 25 wegen Rückenmarksverletzungen mit THC behandelten Patienten betragen die Tagesdosierungen 15–60 mg.

Einen allgemeinen Überblick über die Dosierung mit Cannabinoiden bietet der folgende ►Kasten.

Übersicht zur Dosierung von Cannabinoiden

- Einschleichende Dosierung,
- Beginn mit 1–2 × 2,5 mg Dronabinol, 1 × 1 mg Nabilon oder 1 Sprühstoß Sativex® täglich,
- alle 1–2 Tage um eine Einheit (2,5 mg Dronabinol, 0,5 mg Nabilon, 1 Sprühstoß Sativex®) 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 Sativex® 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.

▣ **Tab. 9.1** Anzahl kontrollierter klinischer Studien mit Medikamenten auf Cannabisbasis zwischen 1975 und 2015

Indikation	Zahl der gefundenen Studien	Gesamtzahl der Patienten
Übelkeit und Erbrechen aufgrund Chemo- 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
Gesamt ^{*)}	140 ^{*)}	Etwa 8 000 ^{**)}

Tabelle 24 aus dem Englischen übersetzt aus: Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. Critical Review in Plant Sciences, 2016, zur Publikation angenommen.

^{*)} 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.

^{**)} 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.

in Übersichten beschrieben. Die erste randomisierte klinische Studie, die ein cannabisbasiertes Medikament verwendete, untersuchte die Wirkungen von THC auf Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung mit Zytosta-

tika. Mehr als 140 kontrollierte klinische Studien wurden in den folgenden 40 Jahren durchgeführt (▣ Tab. 9.1).