

# Cannabis-Report

---

Prof. Dr. Gerd Glaeske, Dr. Kristin Sauer

Medizinische Beratung:  
Prof. Dr. Christoph Maier

Unter Mitarbeit von Eleonora Durakovic, Friederike Höfel, Linda Jespersen,  
Linda Richter

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK)

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, SOCIUM, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde an manchen Stellen auf die Nennung beider geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Im Allgemeinen ist aber das jeweils andere Geschlecht ebenfalls gemeint.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort zum Cannabis-Report.....</b>	<b>5</b>
<b>Zweites Vorwort zum Cannabis-Report .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Cannabis auf Kassenrezept – warum dieser Report? .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Cannabis – pflanzliche Charakteristika .....</b>	<b>18</b>
<b>3 Cannabis und seine unerwünschten Wirkungen .....</b>	<b>24</b>
3.1 Akute Nebenwirkungen .....	24
3.2 Nebenwirkungen nach Langzeittherapie .....	25
3.3 Kurzfassung der möglichen unerwünschten Wirkungen ...	27
<b>4 Zur Evidenz von Cannabis als Medizin.....</b>	<b>29</b>
4.1 Evidenz – Zusammenfassung der Studienlage .....	30
4.1.1 Übelkeit .....	33
4.1.2 Schmerzen.....	36
4.1.3 Spastizität.....	40
4.1.4 Epilepsie .....	41
4.1.5 Depression und Angst .....	43
4.1.6 ADHS .....	43
4.1.7 Appetitsteigerung bei HIV/AIDS und Krebspatienten .....	44
4.1.8 Darmerkrankungen .....	45
4.1.9 Schlafstörungen .....	47
4.1.10 Tourette-Syndrom.....	48
4.1.11 Psychosen.....	48
4.1.12 Schizophrenie.....	48
4.1.13 Demenz .....	49
4.1.14 Glaukom .....	49
4.2 Nebenwirkungen .....	50
4.3 Limitationen der aktuellen Evidenz .....	53
4.4 Fazit.....	56
<b>5 Bisherige häufige Diagnosen (BfArM-Daten aus der Begleitforschung bei den Ausnahmeerlaubnistanstatbeständen nach § 3, Abs. 2 BtMG) und TK-Diagnosen.....</b>	<b>58</b>

<b>6</b>	<b>Was muss bei der Verordnung beachtet werden? .....</b>	<b>71</b>
6.1	Gesetzeslage .....	71
6.2	Wirtschaftlichkeit.....	73
6.3	Indikationen .....	77
6.4	Vorgehen .....	77
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>88</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>89</b>

## **Vorwort zum Cannabis-Report**

**Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse**

Cannabis ist eine Pflanze über die viel diskutiert wird. In jüngster Zeit besonders, da sie seit 2017 auch im deutschen Sozialgesetzbuch eine außergewöhnliche Rolle einnimmt. Durch eine Gesetzesänderung können die gesetzlichen Krankenkassen ihren Versicherten nun eine weitere Therapieoption anbieten. Damit ist die Therapie mit Cannabis die erste, die namentlich im Sozialgesetzbuch erwähnt ist.

Leider lässt die neue Regelung noch einiges im Unklaren. Denn sie steht in einem deutlichen Widerspruch zum AMNOG, dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, mit dem geregelt ist, nach welchen Kriterien die Pharmaindustrie den Nutzen für ihre Produkte nachweisen muss. Auf dessen Basis verhandeln die gesetzlichen Krankenkassen außerdem die Preise für neue Medikamente. Dieser Prozess ist sehr stark von der wissenschaftlichen Evidenz getrieben, denn die Hersteller müssen den Nutzen ihrer neuen Medikamente gegenüber den bewährten nachweisen. Dies ist bei Cannabis nahezu völlig außer Acht gelassen worden.

Darum schauen wir uns in diesem Report zunächst an, welche wissenschaftlichen Erkenntnisse in den verschiedenen Anwendungsgebieten vorliegen. Zudem gibt es auch bei der Cannabis-Therapie Nebenwirkungen, zu denen sich das Team von Professor Glaeske die Studienlage angesehen hat. Das Ergebnis steht im Widerspruch zur öffentlich wahrnehmbaren Debatte. Denn medizinisches Cannabis ist kein Wundermittel und nur selten eine Alternative zu bereits bestehenden Therapien. Aber es kann im Einzelfall sinnvoll sein und helfen.

Die meisten Anträge auf Kostenübernahme von medizinischem Cannabis bekommen wir zur Behandlung von Schmerzen. Mit 62 Prozent wird die große Mehrheit der Anträge positiv beschieden. Bei der Mehrzahl der Ablehnungen verwies der Medizinische Dienst der Krankenkassen (MDK) auf alternative Therapieoptionen, die für den jeweiligen Patienten besser geeignet sind.

Blickt man auf die Zahlen, so ist Cannabis für die Krankenkassen keine außergewöhnliche neue Therapie. Mit rund 2900 Anträgen im ersten Jahr und über zehn Millionen Versicherten bei der TK kann man nicht davon sprechen, dass Cannabis besonders häufig verordnet wird. Auf Kostenseite sprechen wir über Nettoausgaben von etwa 2,3 Millionen Euro für die Therapie im Jahr 2017 aufgrund des neuen Gesetzes. Verglichen mit anderen neuen Arzneimitteln, die wir jährlich im Innovationsreport vorstellen, sind diese Beträge zu vernachlässigen und der Kostenfaktor von medizinischen Cannabis nicht besonders hoch.

Die Verwendung von Cannabis als Medizin ist bei den Menschen in Deutschland weitgehend akzeptiert. Nach einer aktuellen Forsa-Umfrage im Auftrag der TK befürworteten 92 Prozent diese neue Regelung und 47 Prozent sind sogar dafür, Cannabis auch bei leichteren Erkrankungen einzusetzen. Jedoch werden weder die mangelnde Evidenz noch die Nebenwirkungen der Therapie in der Öffentlichkeit besonders thematisiert.

Mit diesem Report wollen wir dem Hype um Cannabis eine nüchterne Betrachtung der Vor- und Nachteile entgegensetzen. Er soll Ärzten und Patienten eine Orientierung bieten und die Mythen um die Cannabis-Therapie ausräumen.

## Zweites Vorwort zum Cannabis-Report

In den letzten beiden Jahrzehnten wuchs das Interesse am therapeutischen Potenzial von Cannabis und einzelnen Cannabinoiden, vor allem Cannabidiol (CBD) und Tetrahydrocannabinol (THC) weltweit. Die Ergebnisse der bisherigen Forschungsbestrebungen führten in Deutschland zur Zulassung der Cannabisarzneimittel Sativex® und Canemes®. Sativex® ist zugelassen für die Zusatzbehandlung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastizität aufgrund von Multipler Sklerose (Sativex®, 2011). Canemes® ist laut Zulassung für die Behandlung von chemotherapeutisch bedingter Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Krebspatienten indiziert, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen (Canemes®, 2016). Bisher konnten in Deutschland Betroffene von Schmerzen, ADHS, Spastizität, Depression, chemotherapeutisch bedingter Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz/Kachexie, Epilepsie, Darmerkrankungen, psychiatrischen Störungen und Betroffene vom Tourette-Syndrom Anträge zur Erteilung einer Ausnahmeerlaubnis für die Behandlung mit medizinischem Cannabis nach § 3 Absatz 2 BtMG stellen. Darüber hinaus ist Dronabinol im Ausland zugelassen und kann unter bestimmten arzneimittelrechtlichen Voraussetzungen importiert und angewendet werden (§ 72 Arzneimittelgesetz (AMG)).

Am 10. März 2017 ist das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ in Kraft getreten, durch das die Möglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit Cannabisarzneimitteln erweitert wurden (Anlage III BtMG, §31 SGB V). Durch die Gesetzesänderung können Ärzte nun auch Medizinal-Cannabisblüten oder Cannabisextrakt in pharmazeutischer Qualität verschreiben. Der Report präsentiert erstmals Analysen der Techniker Krankenkassen (TK)-Daten zur Verordnung und zu den Kosten der Therapie mit medizinischem Cannabis. Das CBD fällt als Monopräparat nicht unter das Cannabisgesetz, in Deutschland gibt es im Übrigen auch kein zugelassenes Arzneimittel mit diesem Wirkstoff. Es kommt allerdings in Nahrungsergänzungsmitteln vor. CBD-haltige Rezepturen sind verschreibungspflichtig, sie unterliegen aber nicht wie THC dem Betäubungsmittelgesetz.

Ein weiteres Kapitel im Report widmet sich der bisher inkonsistenten und lückenhaften Studienlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von

medizinischem Cannabis und teilt sie als Ergebnis systematischer Recherchen in „denkbare“ und „mögliche“ Indikationen oder „keine Wirksamkeit“ ein. So geht bisher trotz einer Vielzahl an Studien aus der publizierten Evidenz immer noch nicht klar hervor, welchen Patientengruppen mit welcher Dosis und in welcher Form medizinisches Cannabis verabreicht werden sollte und welcher Nutzen zu erwarten ist. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von THC und medizinischem Cannabis auf Basis von THC gehören Müdigkeit/Sedierung, Schwindel oder das „high“-Gefühl. Diese Nebenwirkungen lassen zwar meist nach kurzer Zeit nach, sind allerdings abhängig vom Alter, Gewicht, Geschlecht, der Substanzkonzentration und davon, ob Studienteilnehmer bereits vor der Studie schon einmal oder sogar regelmäßig Cannabis konsumiert haben. Da die vorliegenden Studien oft nur zu sehr geringen Anteilen „Cannabis-naive“ Teilnehmer einschließen, lassen sich Aussagen nur bedingt auf alle Patientengruppen übertragen.

Zudem stellt das noch nicht vollständig enträtselte endocannabinoide System und seine Rolle bei der Entstehung verschiedener Krankheiten die Forschung zu Cannabis als Medizin vor viele Fragen.

Der Report thematisiert Abgrenzungsschwierigkeiten der Indikationen und das mögliche Unverständnis bei einigen Versicherten, die zuvor vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Erlaubnis zur Nutzung bekommen haben, nun aber nicht unter die „Verordnungsfähigkeit“ und damit unter die Erstattung fallen.

Wir hoffen sehr auf Ihr Interesse an diesem Report.

Bremen, im April 2018

Prof. Dr. Gerd Glaeske

Dr. Kristin Sauer



## 1 Cannabis auf Kassenrezept – warum dieser Report?

Es war ein langer Weg und das Ziel war nicht unumstritten. Es ging um die Freigabe von Cannabis zu medizinischen Zwecken, das auf Kassenrezept verordnet werden darf. Im Jahre 2017 war es dann soweit: Am 19. Januar 2017 wurde das Gesetz „Cannabis als Medizin“ einstimmig vom Bundestag beschlossen, am 10. März 2017 trat es dann in Kraft. „Schwerkranke Menschen müssen bestmöglich versorgt werden. Dazu gehört, dass die Kosten für Cannabis als Medizin für Schwerkranke von ihrer Krankenkasse übernommen werden, wenn ihnen nicht anders wirksam geholfen werden kann“, so kommentierte der damalige Gesundheitsminister Hermann Gröhe dieses verabschiedete Gesetz. Und weiter: „Das ist ein weiterer Schritt zur Verbesserung der Palliativversorgung. Außerdem wird es eine Begleiterhebung geben, um den medizinischen Nutzen genau zu erfassen.“ (Gröhe, 2017).

Schon lange war der Druck auf die Politik und auch auf das BfArM, das in Deutschland für die Zulassung von Medikamenten zuständig ist, gewachsen, gesetzliche Möglichkeiten zu schaffen, die eine Anwendung von Cannabis, seinen Wirkstoffen und den entsprechenden Produkten für bestimmte Patientengruppen erlauben sollten. Es mehrten sich nämlich die Berichte darüber, dass schwer erkrankte Patienten, die an chronischen Schmerzen, Nervenschmerzen, spastischen Schmerzen bei Multipler Sklerose (MS) oder an Rheuma leiden oder bei denen eine Appetitsteigerung wie zum Beispiel bei Krebs und dem *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) nötig ist, einen Nutzen von Cannabis haben könnten. Zusätzlich war der Druck für eine entsprechende Regelung durch die Politik zur Verabschiedung eines solchen Gesetzes durch Urteile der Verfassungsgerichte in Köln und Leipzig angestiegen: Dort beantragten insgesamt vier Patienten (drei in Köln und einer in Leipzig) den Eigenanbau von Cannabis, weil sie sich u.a. den Bezug aus der Apotheke nicht leisten konnten. Allen vier Patienten wurde der Eigenanbau mit der Begründung gestattet, dass bei einer subjektiv empfundenen Linderung der Erkrankung eine Therapie mit Cannabis gerechtfertigt sei.

Getrocknete Cannabisblüten und -extrakte sollten ebenso in die Therapie eingeführt werden wie die Wirkstoffe Dronabinol und Nabilon. Die getrockneten Cannabisblüten sollen aus einer staatlich kontrollierten Cannabisagentur in die Apotheken geliefert werden. Diese Lieferfähigkeit

aus deutschem Anbau sollte ursprünglich bis zum Jahr 2019 hergestellt werden. Aufgrund eines Verfahrensfehlers beim Vergabeverfahren (die Fristen wurden bei der Vergabe zu kurz gesetzt) muss der Anbau von Cannabis aber erneut ausgeschrieben werden. Deshalb verzögert sich der Anbau von Cannabis in Deutschland, die Blüten dürfen daher nach wie vor aus dem Ausland importiert werden. Man geht derzeit von 6,6 t für einen Jahresbedarf aus. Eine wesentliche Anforderung für die Anwendung von Cannabis und den entsprechenden Produkten ist allerdings, dass solche Mittel nur dann angewendet werden dürfen, wenn sie als Behandlungsmöglichkeit „ohne Therapiealternative“ klassifiziert werden können. In der Gesetzesbegründung heißt es allerdings, dass Patienten nicht austherapiert sein müssen und dass "eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung a) nicht zur Verfügung steht oder b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann" (SGB V § 31, Absatz 6). Ein entsprechender Nachweis dürfte nicht immer einfach sein.

### **Zur Historie und Wirksamkeit von Cannabinoiden**

Dass die Entscheidung, Cannabis zur medizinischen Behandlung zuzulassen, umstritten war und zu erbitterten Diskussionen von Befürwortern und Gegnern führte, liegt sicherlich auch an der bisherigen Geschichte der Hanfpflanze, aus der Cannabis gewonnen wird: Die Pflanze wird schon seit 2.000 vor Christus in China zur Heilung eingesetzt, z.B. gegen Schmerzen, Malaria und Rheuma, und soll sich über Indien in den mittleren und Nahen Osten und dann über Europa nach Nord- und Südamerika ausgebreitet haben. Hanf wird jedoch auch als Rauschmittel angewendet, zunächst in Indien im Rahmen kultischer Handlungen, in Europa wurde diese Wirkung erst im 19. Jahrhundert bekannt (Tolzin, 2017). Bekannt wurde dadurch auch, dass Cannabis psychisch abhängig macht, es kann gravierende unerwünschte Wirkungen verursachen und bei Menschen, die für Psychosen oder Schizophrenie anfällig sind, diese Krankheiten verstärken oder frühzeitiger auslösen. Trotz dieser Gefahren weisen z.B. Schmerztherapeuten darauf hin, dass Cannabis ein Medikament wie Morphin sei und dass ein gezielter Einsatz von Cannabis bei bestimmten Patienten und Indikationen möglich sein sollte (Maier et al., 2018).

Die medizinischen Wirkungen von Hanf gehen vor allem auf die beiden Pflanzenstoffe Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) zurück. Die berauschenden Wirkungen kommen durch das THC zustande, es wirkt aber auch gleichzeitig muskelentspannend und kann Übelkeit und Brechreiz lindern. Ähnlich wirkt das CBD, zusätzlich auch noch entzündungshemmend.

Was ist bisher bekannt? In der Forschung und in der Therapie spielen die Cannabinoide eine besondere Rolle. Darunter versteht man Substanzen, die lediglich in Hanf vorkommen. Sie wirken auf ein cannabinoides System, das auch im Organismus vom Menschen vorkommt und viele Lebensfunktionen beeinflusst. Zu den Cannabinoiden gehören u.a. die schon genannten Pflanzenstoffe THC, CBD, daneben auch Cannabinol (CBN) und Cannabichromen (CBC).

Die Pflanzenstoffe wirken auf das cannabinoides System, in dem verschiedene Rezeptortypen vorkommen. Typ 1 Cannabinoid-Rezeptoren befinden sich insbesondere im zentralen Nervensystem, daher wird auch immer wieder die Nutzung von Cannabinoiden bei unterschiedlichen Nervenschädigungen und neurodegenerativen Krankheiten wie der Parkinson- und der Alzheimer-Krankheit untersucht. Ein Cannabinoid-haltiges Mundspray (Sativex®) wird zum Beispiel bei MS-bedingten Verspannungen und Verkrampfungen eingesetzt.

Typ 2 Cannabinoid-Rezeptoren kommen im Immun-, im Verdauungs- oder dem Fortpflanzungssystem vor, sie befinden sich aber auch zum Beispiel in Knochen, Haut, Lunge, hormonalen Drüsen oder in den Augen. Darum gibt es auch immer wieder Berichte über die Anwendung von Cannabinoiden bei Krankheiten, die mit den genannten Körpersystemen oder Organen zu tun haben. Darüber hinaus wird auch darüber nachgedacht, die Wirkstoffe bei Diabetes, Schuppenflechte, rheumatoider Arthritis, Darmkrankheiten, chronischen Schmerzen oder Krebs einzusetzen.

Neben den im Hanf vorkommenden Cannabinoiden stellt auch unser Körper sogenannte Endocannabinoide her, die an den gleichen Rezeptoren „andocken“. Die körpereigenen Endocannabinoide sind zwar in der Wirkung ganz ähnlich wie die pflanzlichen Cannabinoide, sind aber anders zusammengesetzt. Dennoch können diese Pflanzenstoffe die körpereigenen Cannabinoide ersetzen, die überall dort wichtig sind, wo sich der

menschliche Organismus entwickelt. Daher kann es auch nicht erstaunen, dass sie auch in der Muttermilch enthalten sind.

Neben den natürlich vorkommenden Cannabinoiden werden solche Stoffe auch im Rahmen von chemischen Synthesen „im Labor“ hergestellt. Ein teilsynthetisches THC ist zum Beispiel der Wirkstoff Dronabinol, der gegen Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie zugelassen ist. Er wird auch gegen Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei AIDS-Patienten eingesetzt. Dronabinol wird als Rezepturstoff in Kapseln oder öligen Tropfen angewendet, fertige Arzneimittel können in Einzelfällen aus dem Ausland importiert werden. Der Absatz für solche Mittel war bisher allerdings gering. Vor der Entscheidung, Cannabis auch medizinisch „auf Rezept“ nutzen zu können, erhielten etwa 4.500 Patienten solche Fertigarzneien oder vom Apotheker direkt hergestellte Mittel.

### **Ausnahmeerlaubnisse des BfArM und GKV-Verordnungsfähigkeit**

Nach der Freigabe von Cannabiszubereitungen oder Blüten für medizinische Zwecke gab und gibt es erhebliche Unsicherheiten darüber, in welchen Bereichen die Kosten für eine Cannabistherapie von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden sollten. Dies war auch deshalb nicht unproblematisch, weil das BfArM in den Jahren zuvor bereits rund 1.100 individuelle Ausnahmeerlaubnisse aufgrund von §3, Absatz 2 des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) erteilt hatte, die es einzelnen Patienten ermöglichten, eine Therapie mit dem als illegale Droge klassifizierten Cannabis durchzuführen. Diese Ausnahmegenehmigungen gingen bis zu der Möglichkeit, in Einzelfällen Cannabis auch zuhause anbauen zu dürfen. Die Anwendungsgebiete und die zugrundeliegenden Krankheiten, die mit Cannabisprodukten behandelt werden durften, gingen auf Anträge von behandelnden Ärzten zurück, die eine Anwendung solcher Mittel als Therapieoption unterstützten.

Die Diagnosen für diese Ausnahmeerlaubnisse waren sehr unterschiedlich: Schmerz ca. 57 %, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ca. 14 %, Spastizität ca. 10 %, Depression ca. 7 %, Inappetenz/Kachexie ca. 5 %, Tourette-Syndrom ca. 4 %, Darmerkrankungen ca. 3 %, Epilepsie ca. 2 % und sonstige Psychiatrie ca. 2 % (Cremer-Schaeffer, 2017). Die jeweiligen Patienten mussten die verordneten Mittel allerdings selber bezahlen – schließlich war Cannabis nach wie vor als illegale Droge

eingestuft und damit nicht verkehrsfähig, es durfte also nicht ohne Erlaubnis angebaut, öffentlich gehandelt, gekauft und verkauft werden. Allenfalls der Konsum im Rahmen des Eigenbedarfs ist erlaubt.

Mit der Entscheidung, dass Cannabis nun auf Rezept zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf, sind aber erkennbar Probleme verbunden. Die Leistungen, die von der GKV bezahlt werden dürfen, sind nämlich nach dem Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) an bestimmte Voraussetzungen geknüpft. So heißt es in den §§ 2, 12 und 70, dass die Qualität und die Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen haben. Wenn man dies auf Cannabis in der Medizin anwendet und die Evidenz, also den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in Bezug auf die Behandlung mit Cannabis überprüft, findet man zwar viele Indikationen und Anwendungsbereiche, bei denen Cannabis angewendet worden ist, man findet aber wenig Studien, die eine Behandlung mit Cannabis wissenschaftlich begründen können.

Diese Problematik ist für manche Patienten, die schon vor der Freigabe von Cannabis zur Verordnung auf Kassenrezept aufgrund der Erlaubnis des BfArM Cannabis anwenden durften, oft schwer nachvollziehbar, hatten sie doch gehofft, dass die Kosten für ihre Behandlung nun von den Kassen übernommen würden. Da aber im Gesetz, das die Anwendung von Cannabis zu Lasten der Kassen erlaubt, keine klaren Hinweise dafür gegeben wurden, bei welchen Indikationen ein Einsatz nach den Anforderungen der GKV gerechtfertigt erschien, gehen die Kassen verständlicherweise den Weg, bei der Entscheidungsfindung die Ärzte des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) einzubinden, die aus fachlicher Sicht prüfen, ob es für die beantragte Anwendung (z.B. bei Schmerzen, bei MS oder bei einem Tourette-Syndrom) genügend positive Erkenntnisse gibt, die eine Behandlung mit Cannabis bei den jeweiligen Patienten rechtfertigen. Und in diesem Zusammenhang kann es dazu kommen, dass für manche Patienten trotz einer bestehenden Ausnahmegenehmigung des BfArM, Cannabis anwenden zu dürfen, eine Kostenübernahme bei der Verordnung auf Kassenrezept abgelehnt wird, weil die Indikation nicht ausreichend durch positive Ergebnisse in der publizierten Literatur gestützt wird.

Allerdings ergibt sich hier u.U. ein Entscheidungsdilemma, weil laut der Hinweisse des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ein Antrag nicht aufgrund fehlender Evidenz abgelehnt werden darf. Damit werden aber die sonst üblichen Leistungsanforderungen des SGB V konterkariert, die auf der Prämisse des Nachweises eines allgemein anerkannten Kenntnisstandes oder der Berücksichtigung des therapeutischen Fortschritts beruhen. Trotz dieser Unsicherheit in der Bewertung von Cannabis ist es daher überraschend, dass Cannabis als einziges Mittel im SGB V namentlich als verordnungsfähige Leistung für Versicherte der GKV genannt ist. So heißt es in § 31, Absatz 6:

„Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung haben Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn

1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung a) nicht zur Verfügung steht oder b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann,
2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.

Die Leistung bedarf bei der ersten Verordnung für eine Versicherte oder einen Versicherten der nur in begründeten Ausnahmefällen abzulehnenden Genehmigung der Krankenkasse, die vor Beginn der Leistung zu erteilen ist. Verordnet die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt die Leistung nach Satz 1 im Rahmen der Versorgung nach § 37b, ist über den Antrag auf Genehmigung nach Satz 2 abweichend von § 13 Absatz 3a Satz 1 innerhalb von drei Tagen nach Antragsingang zu entscheiden. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte wird mit einer bis zum 31. März 2022 laufenden nicht-interventionellen Begleiterhebung zum Einsatz der Arzneimittel nach Satz 1 beauftragt. Die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt, die oder der die Leistung nach Satz 1 verordnet, übermittelt die für die Begleiterhebung erforderlichen Daten dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in anonymisierter Form; über diese Übermittlung ist die oder der Versicherte vor Verordnung der Leistung von der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt zu informieren. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darf die

nach Satz 5 übermittelten Daten nur in anonymisierter Form und nur zum Zweck der wissenschaftlichen Begleiterhebung verarbeiten und nutzen. Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung, die nicht der Zustimmung des Bundesrates bedarf, den Umfang der zu übermittelnden Daten, das Verfahren zur Durchführung der Begleiterhebung einschließlich der anonymisierten Datenübermittlung sowie das Format des Studienberichts nach Satz 8 zu regeln. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Begleiterhebung nach Satz 4 regelt der Gemeinsame Bundesausschuss innerhalb von sechs Monaten nach der Übermittlung der Ergebnisse der Begleiterhebung in Form eines Studienberichts das Nähere zur Leistungsgewährung in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6. Der Studienbericht wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auf seiner Internetseite veröffentlicht.“

### **Probleme durch unbestimmte Rechtsbegriffe**

Alles in allem hinterlässt diese Ergänzung im SGB V mehr Fragen an die eher unbestimmten Rechtsbegriffe, als dass daraus Antworten und klare Vorgehensweisen bei der Begutachtung und der Entscheidung über eine Cannabistherapie abzuleiten wären. Was sind die Indikationen, in denen eine nicht ganz entfernt liegende Möglichkeit der positiven Beeinflussung durch Cannabis denkbar ist und sollen behandelnde Ärzte alleine darüber entscheiden dürfen, wann eine evidenzbasierte Therapie nicht angewendet, aber stattdessen eine Cannabistherapie in Erwägung gezogen werden darf? Und was passiert mit den Daten aus der Begleitforschung, die beim BfArM gesammelt und ausgewertet werden? Wird es eine Kommission geben, die daraus einen Erlaubniskatalog für die Cannabistherapie zusammenstellt? Es erscheint doch dringend erforderlich, die derzeit vorliegende Evidenz aufzubereiten und die medizinische Forschung zu Cannabis zu intensivieren, da die Erkenntnisse zum medizinischen Nutzen der Cannabinoide aktuell eher lückenhaft sind – es liegen kaum aussagekräftige Studien vor, es überwiegen in vielen Bereichen am ehesten positive Patientenberichte, die nicht unbedingt als „belastbarer“ Kenntnisstand gewertet werden können. Schließlich kann Cannabis nicht gegen alles helfen, es ist kein pflanzliches Wundermittel. Aber trotz allem: Einige Studienergebnisse sprechen zum Beispiel für die Wirkung von Cannabismedikamenten bei vielerlei Schmerzen – etwa krebserkrankten Schmerzen oder chronischen Nervenschmerzen. Ähnliches

gilt bei MS-Spastik und bei Querschnittslähmungen. Hierzu werden im vierten Kapitel die derzeit vorliegenden Ergebnisse vorgestellt und bewertet.

Aber: Wie bei allen Mitteln, die in der Medizin eingesetzt werden, ist auch hier eine Abwägung von möglichem Nutzen zu nachgewiesenen Risiken erforderlich. Wenn ein Stoff wie Cannabis auf die Psyche und den Körper wirkt, gibt es auch immer unerwünschte Wirkungen. Es können beim Cannabiskonsum, allerdings abhängig von den konsumierten Mengen, häufig Denkstörungen auftreten, die sich vor allem in ideenflüchtigem Denken äußern. Die Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit können vermindert werden, ebenso die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses. Die Patienten sind dann eher ablenkbar und konzentrieren sich auf Nebenreize. Selten kommt es auch zu niedergedrückter Stimmung, gesteigertem Antrieb, Unruhe, Angst und Panik. Auch Desorientiertheit und Verwirrtheit sowie alptraumartige Erlebnisse wurden (wenn auch selten) beobachtet. Als körperliche unerwünschte Wirkungen können u.a. erhöhter Blutdruck, leichte Steigerung der Herzfrequenz, Augenrötung und Übelkeit auftreten. Nimmt man Cannabis über längere Zeit in sehr hohen Mengen ein, kann es zu einer psychischen Abhängigkeit kommen. In seltenen Fällen können Psychosen mit Halluzinationen auftreten bzw. bei einer Anlage zu solchen psychischen Störungen ausgelöst werden, die dem Bild einer Schizophrenie ähneln. Wer eine genetische Anfälligkeit für Psychosen hat, erkrankt bei einem Cannabiskonsum etwa zwei bis drei Jahre früher, Schizophrenieschübe werden häufiger erlebt.

Dieser Cannabis-Report will daher einen kurzen Überblick über das derzeitige Wissen bei der medizinischen Anwendung von Cannabis geben, über die Wirkungen, über den möglichen Nutzen und über die unerwünschten Wirkungen, die mit der Einnahme verbunden sein können. Er will aber auch die Probleme der Verordnung auf Kassenrezept und die Schwierigkeiten der Kassen darstellen, die mit der Gesetzesregelung zu diesen neuen Verordnungsmöglichkeiten entstanden sind: Es wurden keine Krankheiten benannt, für die eine Cannabisverordnung in Erwägung gezogen werden kann, es wurde keine wissenschaftliche Evidenz aufbereitet, die bei der Verordnung durch die Ärzte berücksichtigt werden könnte. Es existiert zwar nun eine gesetzliche Regelung, bei der Umsetzung werden aber Ärzte, Apotheker, Kassen und vor allem Patienten eher alleine oder im Unsicheren gelassen. Hier soll der vorliegende Cannabis-Report, der an der Universität Bremen mit Unterstützung der TK erstellt wurde, eine



Hilfe anbieten und zu einem besseren Verständnis für die Möglichkeiten, aber auch für die Grenzen der Verordnung von Cannabis auf Kassenrezept beitragen.

## 2 Cannabis – pflanzliche Charakteristika

Cannabis (lateinisch: *Cannabis Sativa*, deutsch: Hanf) ist eine einjährige Pflanze und vermehrt sich durch Selbstausaat. Zu beachten ist, dass es männliche und weibliche Pflanzen mit einem unterschiedlichen Wirkstoffgehalt von Cannabinoiden gibt. Inzwischen existieren eine ganze Reihe von Züchtungen, die das Ziel haben, die Wirkstoffe in der Pflanze zu erhöhen und die Wachstumsphase bis zur Blüte zu verringern. Neben der medizinischen Nutzung wurden schon sehr viel früher (ca. 3.000 Jahre vor Christus) aus Hanf Papier, Kleider und Seile hergestellt. Heute wird Hanf auch für die Produktion von Lebensmitteln oder von Kosmetikprodukten genutzt. Bei der industriellen Nutzung werden vor allem Hanfgewächse der Gattung *Cannabis Sativa* angewendet, sie bildet die längsten Fasern.

Hanfgewächse sind sehr anspruchslos und wachsen auf fast jedem Acker. Sie können wegen ihrer Wachstumshöhe auch genutzt werden, um Unkraut durch die Schattenbildung daran zu hindern, sich auszubreiten. Cannabis ist sehr effizient in der Nutzung: Bei der Papierherstellung ist es vier bis fünf Mal ergiebiger als die gleiche Fläche von Waldbäumen. Faserhanfsorten dürfen in der Europäischen Union maximal 0,2 % THC enthalten, damit diese Sorten nicht als Rauschdrogen missbraucht werden können.

Die wichtigsten Inhaltsstoffe der Cannabispflanze für medizinische Zwecke sind Cannabinoide, von denen bisher über 100 gefunden wurden sowie die Terpene bzw. Terpenoide. Zu den wichtigsten Cannabinoiden gehören Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Bei der Nutzung von Cannabis – ob legal oder illegal – verarbeitet man das gewonnene Harz der Hanfpflanze vorzugsweise aus den weiblichen Blüten, weil diese mehr THC enthalten als die männlichen, oder man verwendet die getrockneten Blüten und Pflanzenspitzen. Als „Hasch“ oder „Haschisch“ wird das zusammengepresste Harz bezeichnet, das drei bis vier Prozent (selten auch bis zu 20 Prozent THC) enthält. Diese Zubereitungsformen gehören im Übrigen nicht zu den medizinisch angewendeten Cannabisprodukten. Je nach Herkunftsland kann Haschisch unterschiedliche Farben annehmen (Grüner Türke, Roter Libanese, Brauner Marokkaner oder Schwarzer Afghane). Als Marihuana („Gras“) werden die getrockneten Blüten und Pflanzenspitzen mit einem THC-Gehalt von rund einem bis fünf Prozent angeboten, nur Züchtungen können bis zu 15 Prozent THC enthalten. Die höchsten THC-Konzentrationen mit 20, teilweise auch bis zu 60 Prozent, enthält das

Haschischöl, das durch Destillation von Marihuana oder auch aus dem Harz gewonnen wird. Dieses Öl ist nicht gleichzusetzen mit dem aus Cannabissamen gewonnenen Speiseöl, obwohl beide oft gleichermaßen als Hanföl bezeichnet werden (Grotenhermen, 2015).

Neben der missbräuchlichen Verwendung von Cannabis unterliegt die nun mögliche medizinisch therapeutische Anwendung nicht nur gesetzlich formulierten Regelungen, sondern auch klar definierten Qualitätskriterien. Dies betrifft vor allem die Qualität der jeweiligen pflanzlichen Ausgangsmaterialien und ihr Gehalt an THC und CBD ist von besonderer Bedeutung. Die unterschiedlichen THC- und CBD-Gehaltswerte, die in Tabelle 1 aufgelistet sind, machen deutlich, wie notwendig eine verbindliche Standardisierung bei der Abgabe in der Apotheke ist. Beim derzeitigen Stand der Produktqualität und der Dosisstandardisierung von industriell hergestellten Arzneimitteln ist eine Behandlung mit Cannabisblüten aus unserer Sicht ein Anachronismus, der nicht mehr zum heute möglichen technologischen Stand einer kalkulierbar dosierten Arzneimitteltherapie passt. Bei einer Verordnung muss daher auf alle Fälle die Sorte oder der therapeutisch gewünschte Gehalt an THC und CBD in Prozent spezifiziert sein – eine Verordnung von Cannabis oder Cannabisblüten gilt daher nicht als ausreichend.

**Tabelle 1: Importierbare Cannabissorten nach Herkunft und Importeur (Stand 10. Februar 2017) mit Gehalt an THC und CBD, bezogen jeweils auf die getrocknete Droge**

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

Quelle: Bussick & Eckert-Lill, 2017

Nach § 2 Absatz 1 Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) darf der Arzt innerhalb von 30 Tagen bis zu zwei Betäubungsmittel unter Einhaltung der jeweiligen festgesetzten Höchstmengen verschreiben (allgemeine Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 2). Für Cannabisblüten beträgt die Höchstmenge 100.000 mg, für Cannabisextrakt 1000 mg bezogen auf den THC-Gehalt und für Dronabinol 500 mg.

**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

### Applikationsformen

Als Rezepturstoff kommt auch Dronabinol in Frage, das in Kapseln oder als ölige Tropfen angewendet wird und gegenüber den Cannabisblüten eine kostengünstigere und besser standardisierbare Alternative in der Schmerztherapie darstellt. Fertigarzneimittel (z.B. Marinol®) können in Einzelfällen aus dem Ausland importiert werden. Von dieser Möglichkeit wurde bisher aber eher selten Gebrauch gemacht.

Bei der Anwendung von Cannabisblüten ist die Voraussetzung, dass sie erst durch Erhitzen ihre gewünschten Wirkstoffe abgeben, hier kommen a) Inhalation oder b) orale Gabe in Frage. Dies entscheidet der Arzt bei der Verordnung.

Da beim Rauchen von Cannabisblüten in Kombination mit Tabak schädliche Verbrennungsprodukte entstehen, können sie besser mittels Vaporisator inhaliert oder als Tee getrunken werden. Auch das Einbacken in Kekse ist nicht zu empfehlen, da hier die Dosis pro Anwendung nicht reproduziert werden kann (Bussick & Eckert-Lill, 2017).

Der Wirkeintritt der Cannabinoide schwankt allerdings (siehe Tabelle 3):

- a) Bei der Inhalation beginnt die Wirkung schon nach ein bis zwei Minuten, nach rund 15 Minuten wird die Hauptwirkung erreicht, die bis zu vier Stunden erhalten bleibt.

- b) Bei der oralen Anwendung dauert es 30 bis 90 Minuten bis zur ersten spürbaren Wirkung, die dann etwa nach ca. zwei bis drei Stunden am stärksten ist und sich danach im Zeitraum von vier bis acht Stunden verringert.

## **Inhalation**

Bei der Inhalation durch einen Verdampfer (Vaporisator) werden Cannabisblüten erhitzt und verdampfen oberhalb von 185 °C. Durch das Erhitzen bilden sich freies THC sowie CBD, es entsteht ein inhalierbares Aerosol. Damit die Wirkung reproduziert werden kann, sollte der Vaporisator bei jeder Anwendung mit frischen Cannabisblüten befüllt werden. Aus Studien ging hervor, dass die systemische Bioverfügbarkeit von THC aus Cannabisblüten bei korrekter Applikation etwa 29 bis 40 Prozent beträgt. Das DAC/NRF (Deutscher Arzneimittelkodex/Neues Rezepturformularium) wird zwei neue Rezepturvorschriften für »Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung« zur Verfügung stellen. Patienten sollten nur solche Verdampfer verwenden, die als Medizinprodukt ausgezeichnet sind wie beispielsweise der Volcano Medic® oder Mighty Medic®. Bisher führt das Hilfsmittel-Verzeichnis des GKV-Spitzenverbandes noch keine Vaporisatoren für Cannabis auf (Bussick & Eckert-Lill, 2017).

## **Tee**

Cannabisblüten können auch als Teezubereitungen angewendet werden, bei denen die Dosierung der Cannabinoide erfahrungsgemäß erheblichen Schwankungen unterliegt. Auch hierfür stellt das DAC/NRF Rezepturvorschriften zur Verfügung, die in Kapitel Sechs dargestellt werden. Patienten geben Cannabisblüten hierzu in kochendes Wasser und halten den Ansatz über 15 Minuten am Sieden. Standard ist hier ein Gramm an Cannabisblüten pro einem Liter Wasser. Da Cannabinoide nur begrenzt wasserlöslich sind und die Decarboxylierungsreaktionen bei 100°C langsam verlaufen, beträgt die relative Ausbeute bei Teezubereitungen lediglich etwa fünf Prozent. Sie erhöht sich bei einer Kochzeit von 30 Minuten um das Eineinhalbfache. Eine gleichzeitige fettreiche Nahrung kann die Resorption der Cannabinoide verbessern. Die tägliche Einnahme sollte 200 ml oder mehr betragen (Bussick & Eckert-Lill, 2017).

All diese Überlegungen zeigen, dass die Cannabisblütentherapie mit vielen Unsicherheiten verbunden ist. Trotz vieler positiver Patientenberichte sollte sie deshalb in Zeiten einer zum Beispiel standardisierten und genau dosierbaren Schmerztherapie immer als Reserveoption gelten. Eine genaue Dosierung von Cannabisblüten dürfte nämlich nur bedingt möglich sein, sie erfolgt daher zumeist nach Gefühl – eine schlechte Voraussetzung für eine adäquat dosierte Therapie. Die Anwendung der gut dosierbaren und standardisierten Dronabinol-Zubereitungen (Kapseln und Tropfen) wäre daher die weitaus bessere Alternative.

**Tabelle 3: Wirkeintritt und -dauer bei inhalativer und oraler Cannabisanwendung**

Wirkparameter	Inhalation	orale Aufnahme
Wirkeintritt	< 5 Minuten	30 bis 90 Minuten
maximaler Effekt	< 15 Minuten	2 bis 3 Stunden
Wirkdauer	3 bis 4 Stunden	4 bis 8 Stunden

Quelle: Bussick & Eckert-Lill, 2017

### **3 Cannabis und seine unerwünschten Wirkungen**

Bei den unerwünschten Wirkungen müssen die akuten und die unerwünschten Wirkungen nach einer Langzeittherapie unterschieden werden.

#### **3.1 Akute Nebenwirkungen**

Im Vordergrund der möglichen akuten Nebenwirkungen stehen psychische Auswirkungen wie Sedierung und Euphorie ("*high*"-Gefühl), aber auch Missstimmung, Angst zu sterben, Gefühl des Kontrollverlustes, Einschränkung der Gedächtnisleistung, veränderte Zeitwahrnehmung, Depression oder auch Halluzinationen. Sollten diese unerwünschten Wirkungen besonders stark auftreten, wäre es ratsam, die Betroffenen an einen ruhigen und geschützten Raum zu begleiten und sie im Rahmen von Gesprächen zu beruhigen. Als unerwünschte Wirkungen kommen auch eine verminderte Denkleistung und eine verminderte psychomotorische Leistungsfähigkeit in Betracht. Letztere kann bis zu 24 Stunden nach THC-Anwendung andauern.

Häufig werden nach der Gabe von Cannabinoiden auch Schwindel, verwaschene Sprache, Mundtrockenheit, reduzierter Tränenfluss, Muskelrelaxation, Steigerung des Appetits, Tachykardie, orthostatische Hypotension (oft mit Schwindelgefühl, das es notwendig macht, dass sich die Patienten hinlegen) und kardiale Ischämie (in vereinzelt Fällen bis zum Herzinfarkt) beobachtet. Im Liegen wird häufig ein leicht erhöhter Blutdruck gemessen. Seltene unerwünschte Begleiterscheinungen sind Übelkeit und Kopfschmerzen.

Über lebensbedrohliche Komplikationen oder gar Todesfälle wurde nach einem medizinischen Einsatz von Cannabis bisher nicht berichtet, auch nach Cannabisvergiftungen kam es nicht zu Todesfällen. Die mediane tödliche Dosis bei Ratten lag je nach Art zwischen 800 und 1.900 mg orales THC pro Kilogramm Körpergewicht. Bei Studien mit Affen traten selbst nach den höchsten verwendeten Dosen von 9.000 mg/kg orales THC keine Todesfälle auf.

Wie bei vielen anderen psychotropen Mitteln treten die möglichen unerwünschten Wirkungen dosisabhängig auf. Daher sollte Cannabis



möglichst einschleichend dosiert werden: Die Therapie beginnt mit geringen Dosen, die langsam gesteigert werden können, um die individuelle Dosis zu ermitteln und auf diese Weise dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen so weit wie möglich vorzubeugen.

Alle akut auftretenden unerwünschten Wirkungen vergehen ohne spezifische Therapie im Allgemeinen innerhalb von Stunden bis zu ein bis drei Tagen (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2012; Radbruch & Nauck, 2005).

### **3.2 Nebenwirkungen nach Langzeittherapie**

Nach einer länger dauernden Anwendung von Cannabis wird auch die Entwicklung einer Toleranz beschrieben, dass also die Wirkung von Cannabis oftmals innerhalb von Wochen der Anwendungszeit abnimmt. Dies betrifft vor allem die Wirkungen auf die Psyche, Beeinträchtigungen der Psychomotorik oder auch die Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem. Die Toleranzentwicklung betrifft aber auch das Hormonsystem, den Augeninnendruck oder die brechreizhemmende Wirkung.

Da es zu einer Toleranzentwicklung kommen kann, ist es auch nicht erstaunlich, dass Cannabis ein Suchtpotenzial aufweist. Dies mag im Rahmen einer therapeutischen Anwendung keine große Bedeutung haben, problematisch können jedoch Entzugserscheinungen mit ihren unerwünschten Wirkungen sein. Zu solchen Symptomen gehören z.B. psychische Symptome (Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit) und körperliche Symptome (Speichelfluss, Durchfall). Solche Entzugserscheinungen sind im Übrigen bei einem Cannabismissbrauch immer wieder beschrieben worden.

Zu den wichtigsten unerwünschten und gravierenden Folgen eines längerfristigen Cannabiskonsums gehören das Auftreten von Psychosen, deren Verlauf vor allem bei einer Prädisposition ungünstig beeinflusst werden kann. Bei entsprechend veranlagten Personen kann möglicherweise der Ausbruch einer Psychose beschleunigt werden. Diese „Cannabis-Psychose“ ist bereits seit langem bekannt (schon seit 1990 wurden entsprechende Daten publiziert; Schaub et al., 2004), sie tritt vor allem bei vulnerablen Personen auf, bei denen eine – wie auch immer bedingte – Prädisposition für solche psychischen Störungen zu erkennen ist. Studien bei nicht medizinisch begründetem Cannabisgebrauch („Missbrauch“) sprechen auf alle Fälle dafür, dass der Konsum eine schizophrene Krankheit

auslösen kann und dass Beobachtungen in der Schweiz auf einen Anstieg solcher Störungen bei jungen Männern im Alter von 18 bis 24 Jahren nach der Freigabe von Cannabis zu beobachten war (Rössler, 2007). Bei einer therapeutischen Anwendung sind solche Störungen wie auch eine Abhängigkeitsentwicklung bisher aber eher selten beobachtet worden.

Cannabinoide können auch auf männliche und weibliche Geschlechtshormone wirken, die klinische Relevanz bei einer therapeutischen Anwendung mit der dort üblichen Dosis ist allerdings als eher gering zu bewerten. Bei Frauen wurden in Einzelfällen Zyklen ohne Eisprung, bei Männern eine Beeinträchtigung der Spermienbildung beschrieben.

Alle möglichen Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Es sollte möglichst einschleichend dosiert werden, also mit geringen Dosen begonnen werden, so dass die individuelle Dosis ermittelt werden kann und keine unerwünschten Nebenwirkungen auftreten.

Grundsätzliche Kontraindikationen müssen allerdings berücksichtigt werden: Dazu gehören Schwangerschaft sowie kardiale Ischämien oder Psychosen und Schizophrenien, die schon vor einer Anwendung von Cannabis aufgetreten sind (AkdÄ, 2015; Häuser, 2018).

### **Und die Fahrtüchtigkeit?**

Wegen der beschriebenen psychischen unerwünschten Wirkungen könnte die Fahrtüchtigkeit der mit Cannabis behandelten Patienten eingeschränkt sein. Die Bundesregierung hat allerdings auf eine Anfrage der Linken am 05.04.2017 mitgeteilt, dass Cannabispatienten dann am Straßenverkehr teilnehmen können, wenn sie in ihrer Fahrfähigkeit nicht eingeschränkt sind. Daher drohen solchen Patienten auch keine Sanktionen nach dem Straßenverkehrsgesetz, wenn Cannabis bestimmungsgemäß aufgrund eines konkreten Krankheitsfalls verschrieben und eingenommen worden ist. Jedoch wird vom Bundesverkehrsministerium darauf aufmerksam gemacht, dass diese Ausnahmeklausel nicht gilt, wenn die Einnahme nicht ordnungsgemäß sei oder das Fahrzeug nicht sicher geführt werde (Siebert, 2018). Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass bei einem Cannabiskonsum die Unfallgefahr steigt und das Risiko, in einen Unfall verwickelt zu werden, etwa doppelt so hoch ist wie beim Fahren ohne Cannabisgebrauch.

Es muss betont werden, dass die Straßenverkehrsordnung (StVO) bezüglich der legalen medizinischen Anwendung von Cannabis nicht angepasst worden ist. Einem Patienten, der Cannabis als Arzneimittel anwendet und ein Fahrzeug führt, könnte daher der Führerschein entzogen werden, weil das Fahren unter Cannabiseinfluss noch immer eine Straftat darstellt. Für die Polizei ist es praktisch nicht möglich, Patienten mit erlaubtem medizinischem Cannabisegebrauch von Straftätern mit illegalem Gebrauch beim Führen eines Kraftfahrzeugs zu unterscheiden, weil sich der Patient nicht als solcher ausweisen kann. Daher wäre es möglicherweise sinnvoll, wenn Patienten eine ärztliche Bestätigung des medizinischen Konsums mit sich führen würden. In diesem Zusammenhang wurde vom Verkehrsgerichtstag in Goslar im Januar 2018 als Lösungsmöglichkeit angeregt, dass Patienten, denen Cannabis verordnet wurde, nicht grundsätzlich ein Fahrverbot auferlegt werden müsse, sondern dass diesen Patienten von qualifizierten Ärzten im Interesse der Verkehrssicherheit eine umfassende Erklärung zu den Auswirkungen der Cannabistherapie auf ihre Fahreignung und Fahrsicherheit gegeben werden sollte. Diese Beratung solle in einem amtlichen Dokument nachgewiesen und mitgeführt werden.

### **3.3 Kurzfassung der möglichen unerwünschten Wirkungen**

Wenn ein Stoff auf die Psyche und den Körper wirkt, gibt es auch immer unerwünschte Wirkungen. Das ist sowohl bei Alkohol und Nikotin als auch bei Cannabis so. Beim Cannabiskonsum können, allerdings abhängig von den konsumierten Mengen, häufig Denkstörungen auftreten, die sich vor allem in ideenflüchtigem Denken äußern. Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit können vermindert werden, ebenso die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses. Die Konsumenten sind eher ablenkbar und konzentrieren sich auf Nebenreize. Selten kommt es auch zu niedergedrückter Stimmung, gesteigertem Antrieb, Unruhe, Angst und Panik. Auch Desorientiertheit und Verwirrtheit sowie alptraumartige Erlebnisse wurden – wenn auch selten – beobachtet.

Körperlich unerwünschte Wirkungen können u.a. erhöhter Blutdruck, leichte Steigerung der Herzfrequenz, Augenrötungen und Übelkeit sein. All diese unerwünschten Begleiterscheinungen sind auch nach Alkoholkonsum bekannt. Wenn Cannabis über lange Zeit in sehr hohen Mengen konsumiert wird, was im Zusammenhang mit Leistungsproblemen oder Aktivitätsverlust vorkommt, kann es zu einer psychischen Abhängigkeit kommen. In seltenen

Fällen können Psychosen mit Halluzinationen auftreten bzw. bei einer Anlage zu solchen psychischen Störungen ausgelöst werden, die dem Bild einer Schizophrenie ähneln. Wer eine genetische Anfälligkeit für Psychosen hat, erkrankt bei einem Cannabiskonsum etwa zwei bis drei Jahre früher, Schizophrenie-Schübe werden häufiger erlebt.

## 4 Zur Evidenz von Cannabis als Medizin

In den letzten beiden Jahrzehnten wuchs das Interesse am therapeutischen Potenzial von Cannabis und einzelnen Cannabinoiden, vor allem an CBD und THC. Zwischen 1975 und 2016 wurden rund 140 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu verschiedenen Cannabinoiden oder Cannabispflanzen-Präparaten zu einer Vielzahl an Krankheiten und Symptomen durchgeführt (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2016). Bisher geht aber trotz dieser Vielzahl an Studien aus der publizierten Evidenz immer noch nicht klar hervor, welchen Patientengruppen mit welcher Dosis und in welcher Form es verabreicht werden sollte und welcher Nutzen zu erwarten ist. Zudem stellt das noch nicht vollständig enträtselte endocannabinoide System und seine Rolle bei der Entstehung verschiedener Krankheiten die Forschung zu Cannabis als Medizin vor viele Fragen. Es wäre daher sinnvoll gewesen, öffentlich geförderte, methodisch adäquate Studien auf den Weg zu bringen, um die Evidenz für die Anwendung von Cannabis wissenschaftlich abzusichern. Auch die Begleitforschung, die mit dem Cannabisgesetz verpflichtend eingeführt wurde und die vom BfArM durchgeführt wird, hat erhebliche Lücken bezüglich der erhobenen Patientendaten: So werden z.B. keine Daten zur Begleitmedikation erfasst und auch nur die Patienten in die Begleitforschung aufgenommen, deren Antrag bewilligt worden ist.

Die Ergebnisse der bisherigen Forschungsbestrebungen führten letztlich zur Zulassung von medizinischem Cannabis und Cannabisblüten. Die Therapie- und Verschreibungsmöglichkeiten umfassten in Deutschland bisher die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® sowie – nach einer entsprechenden Genehmigung – das Rezepturarzneimittel Dronabinol. Sativex® ist zugelassen für die Zusatzbehandlung von Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastizität aufgrund von MS (Sativex®, 2011). Canemes® ist laut Zulassung für die Behandlung von chemotherapeutisch bedingter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV) bei erwachsenen Krebspatienten indiziert, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen (Canemes®, 2016). Beide Mittel, also Sativex® und Canemes®, fallen nicht unter die Genehmigungspflicht des Cannabisgesetzes, wenn die Verordnung die zugelassenen Indikationsansprüche berücksichtigt. Durch die Gesetzesänderung, die am 10. März 2017 in Kraft trat, können Ärzte nun auch Cannabisblüten oder Cannabisextrakt in pharmazeutischer Qualität verschreiben.

Bisher spielte medizinischer Cannabis in Deutschland bei der Behandlung von Schmerzen, ADHS, Spastizität, Depression, chemotherapeutisch bedingter Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Krebspatienten, Inappetenz/Kachexie, Tourette-Syndrom, Darmerkrankungen, Epilepsie und psychiatrischen Störungen eine Rolle. Doch die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabis als Medizin ist für viele dieser Indikationen inkonsistent und lückenhaft. Es gibt zwar für einige Anwendungsbereiche positive Patientenberichte, es liegen aber nur wenige aussagekräftige Studien von methodisch hoher Qualität vor.

Dennoch darf Cannabis unabhängig von der verfügbaren Evidenz schwerkranken Patienten verordnet werden. Ob allerdings der Nutzen von Cannabisblüten in diesem Zusammenhang als besonders überzeugend gewertet werden kann, ist sicherlich diskussionsbedürftig. Viele Experten sehen in dieser Anwendung einen Rückfall in eine längst überlebt geglaubte Kräutermedizin. Das sonst übliche Verfahren gemäß Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) zur vergleichenden Prüfung des Zusatz- und Patientennutzens, das im Rahmen des Cannabisgesetzes gar nicht erst bemüht wurde, wäre mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Basis der derzeitigen Studienlage negativ ausgegangen.

#### **4.1 Evidenz – Zusammenfassung der Studienlage**

Zusammengefasst gilt die medizinische Anwendung von pflanzlichen, synthetischen und teilsynthetischen Cannabinoiden bei Übelkeit und Erbrechen bzw. Appetitstimulation bei Krebspatienten nach Chemo und Menschen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)/AIDS als wirksam. Bei chronischen Schmerzen konnte zwar ein Nutzen gefunden werden, er bezieht sich jedoch überwiegend auf eine leichte Schmerzreduktion. Ebenfalls nicht ausreichend objektivierbare Belege finden sich im Bereich Spastizität, die bisher vor allem bei MS oder Paraplegie untersucht wurde. Die Studienlage zu medizinischem Cannabis bei Darmerkrankungen sowie neurologischen und psychologischen Erkrankungen ist bisher insgesamt unzureichend. Nebenwirkungen treten zwar unter medizinischem Cannabis gehäuft auf, sind aber in den meisten Fällen nicht schwerwiegend und vorübergehend (Hoch et al., 2017). Die detaillierten Ergebnisse einer aktuellen systematischen Sichtung und Bewertung von über 2.100 wissenschaftlichen Publikationen unter der Leitung von Hoch & Schneider befindet sich derzeit noch im Druck. Es wird

nur selten über organische unerwünschte Wirkungen berichtet. Insgesamt treten – zumindest nach der derzeitigen Datenlage – weniger häufig unerwünschte Wirkungen auf als mit anderen Arzneimitteln, die in den in Frage kommenden Indikationen eingesetzt werden.

Außerdem deutet die bisherige Studienlage auf eine mögliche Wirksamkeit von medizinischem Cannabis beim Tourette-Syndrom, bei Rückenmarksverletzungen und bei Morbus Crohn hin. Zu vielen anderen Indikationen, z.B. ADHS, liegen kleine, unkontrollierte Studien oder Fallberichte vor, die eine positive Wirkung vermuten lassen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von THC und medizinischem Cannabis auf Basis von THC gehören Sedierung und Schwindel, psychologische Effekte und Mundtrockenheit. Nach kurzer Zeit entwickelt sich jedoch oft eine Toleranz gegenüber diesen Nebenwirkungen. Entzugserscheinungen stellen selten ein Problem im therapeutischen Setting dar. Vorläufige Daten deuten auf eine positive Wirkung bei Angststörungen, Schizophrenie, Dystonie und manchen Formen der Epilepsie (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2016).

Bei Spastizität durch MS oder bei neuropathischen Schmerzen und Tumorschmerzen zeigen einige RCTs teilweise eine gute Wirksamkeit von Cannabinoiden. Aktuelle Metaanalysen zeigen dagegen weniger eindeutige Ergebnisse (Briner & Schneider, 2017):

Die Qualität der Evidenz für den therapeutischen Einsatz von Cannabis zur Behandlung von chronischen Schmerzen und Spastizität gilt für viele Experten allenfalls als moderat. Für die Behandlung CINV, Gewichtszunahme bei HIV sowie bei Schlafstörungen und dem Tourette-Syndrom liegt Evidenz mit geringer Qualität vor. Durch die Einnahme von Cannabinoiden ist das Risiko für kurzfristig auftretende unerwünschte Ereignisse erhöht. Eine vielfach zitierte (Allan et al., 2018; Häuser et al., 2017; 2018; Mücke et al., 2016; 2018) Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Whiting et al. umfasste dazu 79 RCTs mit insgesamt 6.462 Patienten, die größtenteils Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie, chronische Schmerzen oder Spastizität untersuchten. Obwohl alle Studien einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Cannabinoiden und verminderten Krankheitssymptomen zeigten, wurde mit diesen Ergebnissen keine statistische Signifikanz erreicht, die klinische Relevanz blieb unklar (Whiting et al., 2015).

Die Autoren einer aktuellen Übersichtsarbeit, die wiederum elf systematische Übersichtsarbeiten zu Cannabinoiden in der Schmerztherapie untersuchte, betonten, dass die Kriterien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für die Zulassung von Arzneimitteln bei chronischen Schmerzen nicht erfüllt waren. Laut dieser Kriterien müssen wenigstens zwei kontrollierte und ausreichend gepowerte Studien über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen vorliegen – dies konnte in keiner der untersuchten Studien erfüllt werden (Häuser et al., 2017). Bei chronischen neuropathischen Schmerzen besteht Bedarf daher an populationsbezogenen Langzeitstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit von inhaliertem Cannabis (Andrae et al., 2015). Diesen Bedarf bestätigen auch Autoren einer Studie aus dem Jahr 2018 und fordern zudem weitere Studien zur optimalen Dosierung von medizinischem Cannabis bei neuropathischen Schmerzen (Lee et al., 2018).

#### **Kurzgefasste Übersicht über die in Studien untersuchten Indikationen für Cannabis, klassifiziert nach dem Evidenzgrad ihrer Ergebnisse:**

Auf der Grundlage der hier vorgestellten Studienergebnisse und Evidenz können chronische Schmerzen, Spastizität bei MS und Paraplegie, Epilepsien, CINV und Appetitsteigerung bei HIV/AIDS als **denkbare Indikationen** für medizinischen Cannabis zusammengefasst werden.

**Mögliche Indikationen** für Cannabis sind demnach Angststörungen, Schlafstörungen, Tourette-Syndrom und ADHS, wenn hier auch kaum Evidenz vorliegt.

**Keine Wirksamkeit** für Cannabis liegt bei den Indikationen Depressionen, Psychosen, Demenz, Glaukom und Darmerkrankungen vor (siehe Abbildung 1).





**Abbildung 1: Im Zusammenhang mit der Anwendung von medizinischem Cannabis genannte Indikationen und deren Bewertung**

#### 4.1.1 Übelkeit

##### Zusammenfassung

Die Prävalenz von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) und die damit einhergehende Krankheitslast resultieren in einem hohen klinischen Bedarf. Seit den 1970er Jahren wird die Rolle von Cannabinoiden in diesem Zusammenhang erforscht, deren Wirkmechanismen sich von den konventionellen Antiemetika unterscheiden (Pergolizzi et al., 2017). Die Schlussfolgerungen aus aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten der bisherigen Studien bleiben allerdings mehrdeutig: Wird medizinischem Cannabis auf der einen Seite eine solide Evidenzlage zur Wirkung bei Übelkeit nach Chemotherapie zugeschrieben (Allan et al., 2018), können Autoren einer weiteren Übersichtsarbeit die Therapie mit Cannabinoiden bisher nicht als Erst- oder Zweitlinientherapie empfehlen und betonen, dass aktuell sicherere und wirksamere Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie verfügbar sind (Tafelski et al., 2016).

## Studienlage

Die Synthese und Bewertung verschiedener systematischer Übersichtsarbeiten von Allan et al. zu medizinischem Cannabis zeigten eine solide Evidenzlage zu CINV. Aus den zugrunde liegenden Studien geht ein klinisch relevanter Nutzen hervor: Die Übelkeit der Patienten nach dem ersten Tag der Chemotherapie konnte durch die Einnahme von Cannabis bei 47 % vermieden werden, während dieser Anteil nach der Placebobehandlung lediglich bei 13 % lag. Diese hohe Differenz wird zum Teil auch der euphorisierenden oder sedierenden Wirkung von medizinischem Cannabis zugeschrieben – die Symptome werden „entfernt und von sich abgespalten“ erlebt. Die meisten Ergebnisse in dieser „Übersichtsarbeit von Übersichtsarbeiten“ beziehen sich auf Übelkeit und Erbrechen, die durch eine Chemotherapie induziert sind. Auch nach den Subgruppenanalysen blieben die Studien hinsichtlich einiger Patientencharakteristika, der zugrunde liegenden Krebserkrankung, Chemotherapie-Regime und Dosierung der Cannabinoide oder Neuroleptika eher heterogen (Allan et al., 2018).

Ein im Jahr 2018 erschienener systematischer Review mit Metaanalyse zu Cannabinoiden in der Palliativmedizin konnte bei Krebspatienten mit den Symptomen Übelkeit und Erbrechen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Einnahme von Placebo feststellen (Mücke et al., 2016; 2018). Dieses Ergebnis stützt sich u.a. auf eine Studie mit insgesamt 177 Krebspatienten, in der gezeigt wurde, dass Cannabinoide nicht besser wirken als die Placebobehandlung. Sie unterschied dabei allerdings nicht zwischen Chemotherapie-induzierter und nicht-Chemotherapie-induzierter Übelkeit (Johnson et al., 2010). Die Ergebnisse einer weiteren Studie mit 243 Patienten, bei denen die Wirkung eines Cannabisextrakts (THC/CBD) mit THC oder Placebo verglichen wurde, deuteten auf eine antiemetische Wirkung des Cannabisextrakts hin. 61 % der insgesamt 40 Patienten mit Übelkeit, denen ein Cannabisextrakt verabreicht wurde, berichteten davon, sich weniger übergeben zu müssen. Bei 50 % der insgesamt 36 Patienten, die THC eingenommen hatten, und bei 40 % der 16 mit Placebo behandelten Patienten zeigte sich das gleiche Ergebnis. Allerdings waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant (Strasser et al., 2006).

Eine systematische Übersichtsarbeit von Whiting et al. aus dem Jahr 2015 fasste die Ergebnisse von 28 Studien für 1.772 Patienten mit Übelkeit nach

Chemotherapie zusammen: Obwohl alle Studien einen größeren Nutzen von Cannabinoiden (Dronabinol oder Nabiximols) gegenüber wirksamen Vergleichskontrollen (Prochlorperazin, Chlorpromazin und Domperidon) oder Plazebo zeigten, konnten die Ergebnisse kein statistisch signifikantes Niveau erreichen (Whiting et al., 2015).

Einer weiteren Übersichtsarbeit von Smith et al. aus dem Jahr 2015 lagen Daten aus 23 Studien zugrunde. Die eingeschlossenen Studien zeigten, dass Cannabinoide wirksamer waren als Plazebo und ähnlich wirksam waren wie konventionelle Antiemetika in der Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Patienten schienen dabei die Cannabinoide der Plazebobehandlung und der konventionellen Antiemetika vorzuziehen. Im Vergleich mit der konventionellen antiemetischen Behandlung kam es jedoch häufiger zu Schwindel, Dysphorie (Missmut, schlechte Laune, Gereiztheit) und Sedierung. Verglichen mit der Plazebobehandlung war die Wirkung der Cannabinoide hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen deutlich überlegen. Insgesamt wurde in den eingeschlossenen Studien eine große Bandbreite an Chemotherapieformen und Krebsarten untersucht (Smith et al., 2015).

Die Übersichtsarbeit von Philips et al. zur antiemetischen Medikation für die Prävention und Behandlung Chemotherapie-induzierter Symptome wie Übelkeit und Erbrechen bei Kindern basierte auf 34 RCTs. Die Studien befassten sich mit 26 verschiedenen Arzneimittelkombinationen. Es konnten keine fundierten Schlussfolgerungen gezogen werden, welche Arzneimittel am besten wirken, welche Dosis am effektivsten ist und wie die Einnahme stattfinden sollte (oral, injiziert). Cannabinoide scheinen demnach auch bei Kindern hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie wirksam zu sein, gehen jedoch auch hier mit häufigen Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel, Stimmungsschwankungen und einem gesteigerten Appetit einher (Philips et al., 2016).

Ein Review aus dem Jahr 2013 zu medizinischem Cannabis bei HIV/AIDS konnte keine Überlegenheit der Cannabinoide hinsichtlich einer verminderten Übelkeit nach Chemotherapie gegenüber anderen Antiemetika belegen, da *head-to-head*-Studien fehlen (Lutge et al., 2013).

#### 4.1.2 Schmerzen

Die Analyse verschiedener systematischer Übersichtsarbeiten zu medizinischem Cannabis bei Schmerzen ergab, dass bezüglich der Evidenz nach wie vor Unsicherheit besteht. Bei neuropathischen Schmerzen ist diese Evidenz jedoch am ehesten vorhanden (Allan et al., 2018).

##### **Studienlage zu neuropathischen Schmerzen**

Die Autoren einer „älteren“ im Jahr 2015 im Lancet veröffentlichten Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Pharmakotherapie bei neuropathischen Schmerzen geben eine schwache Empfehlung *gegen* den Einsatz von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen ab. Diese Empfehlung stützt sich vor allem auf die nicht eindeutigen und teilweise negativen Ergebnisse zur Wirkung von Cannabinoiden in den analysierten Studien sowie auf den potenziellen Missbrauch und mögliche Langzeitriskiken für die psychische Gesundheit bei vulnerablen Personengruppen (Finnerup et al., 2015).

Eine aktuellere Übersichtsarbeit zu Cannabinoiden im Schmerzmanagement analysierte die Ergebnisse aus drei Übersichtsarbeiten zu neuropathischen Schmerzen, in denen insgesamt 25 RCTs analysiert wurden. Darin wurden insgesamt 1.837 Patienten über einen Zeitraum von 15 Stunden bis 15 Wochen und v.a. mit der Behandlung von THC/CBD-Spray, Nabilon, Dronabinol oder Medizinalhanf untersucht (Häuser et al., 2017). Eine der analysierten Studien, eine Übersichtsarbeit, bestätigt einen kurzfristigen Effekt von inhaliertem Cannabis bei wenigstens einem von fünf Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen. Grundlage dieser Analysen waren Ergebnisse von fünf RCTs mit insgesamt 178 Patienten (Andreae et al., 2015). Die ebenfalls von Häuser et al. (2017) in ihre Analysen eingeschlossene systematische Übersichtsarbeit von Petzke et al. (2016) konnte zeigen, dass Cannabinoide in der Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzsyndromen einer Placebobehandlung geringfügig überlegen waren. Die Autoren empfehlen sie daher dann als mögliche Option, wenn die Erst- und Zweitlinientherapie keinen ausreichenden Effekt gezeigt hat (Petzke et al., 2016). Eine weitere von Häuser et al. (2017) analysierte Übersichtsarbeit zu Schmerzen bei MS konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber einer Placebobehandlung nachweisen. Hier liegen insgesamt noch zu wenige Studien vor (insbesondere zu Arzneimittelkombinationen),

um eine Empfehlung für die besten Behandlungsstrategien abzugeben (Jawahar et al., 2013).

Eine weitere aktuelle Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu Cannabis bei Schmerzen bestätigte, dass auf Cannabis basierende Therapien in erster Linie bei neuropathischen Schmerzen wirksam sein können, dass die Studienlage dazu jedoch insgesamt begrenzt ist. Das Autorenteam analysierte insgesamt 43 RCTs mit 2.437 Patienten. Ein großer Teil der Studien floss in eine Metaanalyse ein, die restlichen Studien wurden individuell systematisch analysiert. Obwohl die auf Cannabis basierenden Therapien in ihrer Wirkung auf Schmerzen der Placebokontrolle überlegen schienen, blieb die klinische Relevanz dieser Ergebnisse unklar. Zu den analysierten Therapien gehörten v.a. THC, CBD, Nabiximols, das synthetische THC-Präparat Nitrogen oder Benzopyranoperidin, Sativex®, Dronabinol, Nabilon und Cannabis (Aviram & Samuelly-Leichtag, 2017).

Lee et al. betonen, dass der Grundstein in der Behandlung neuropathischer Schmerzen ein höchst individueller Behandlungsplan sei. Nach ihrer Analyse von sieben RCTs zu medizinischem Cannabis bei neuropathischen Schmerzen kamen auch sie – trotz kleiner Patientenzahlen und einer meist kurzfristigen Studiendauer – zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit und Sicherheit einer kurzfristigen, niedrig dosierten Behandlung mit vaporisiertem oder über die Mundschleimhaut verabreichtem Cannabis gegeben sei (Lee et al., 2018).

### **Studienlage zu Schmerzen bei Krebs und anderen Indikationen**

Aus den Metaanalysen von Aviram und Samuelly-Leichtag ging hervor, dass auch bei krebserkrankten Schmerzen den auf Cannabis basierenden Therapien der größere Nutzen gegenüber einer Placebobehandlung zugeschrieben werden kann. Allerdings schien dies nicht bei akutem postoperativem Schmerz der Fall zu sein: Hier war das Placebo dem Cannabis überlegen. Obwohl die analysierten Studienergebnisse in dieselbe Richtung deuteten, waren die Ergebnisse statistisch eher heterogen (Aviram & Samuelly-Leichtag, 2017).

Eine weitere Metaanalyse, die in die meisten der hier genannten Übersichtsarbeiten einfluss, fasste 28 Studien mit insgesamt 2.454 Patienten mit chronischen Schmerzen zusammen, die allerdings teilweise

nicht ausreichend differenziert charakterisiert und neuropathisch bedingt waren oder z.B. in Verbindung mit bösartigen Neubildungen, Chemotherapie, Diabetes, Fibromyalgie, HIV, rheumatoider Arthritis oder muskuloskelettalen Problemen auftraten. Bei knapp der Hälfte der untersuchten Studien lag entweder ein erhöhtes oder ein unklares Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse vor (Whiting et al., 2015).

Ein aktuell erschienener systematischer Review inklusive Metaanalyse zu Cannabinoiden in der Palliativmedizin berichtet zwar von bis zu 30 % reduzierten Schmerzen bei Krebspatienten, wenn diese mit der durch die Einnahme von Placebo verglichen wird, allerdings lag diesem Unterschied keine statistische Signifikanz zugrunde. Es gab auch keine Unterschiede in den Nebenwirkungen „Schwindel“ oder „beeinträchtigte psychische Gesundheit“ bei diesen Vergleichsgruppen (Mücke et al., 2018).

Die Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit Nabiximols-Spray als Begleittherapie bei unverminderten Tumorschmerzen weist auf den möglichen Nutzen in fortgeschrittenen Krebsstadien hin, wenn eine niedrigere Dosierung des Opioids z.B. aufgrund einer frühen Intoleranz auf Opioide vorliegt (Lichtman et al., 2018).

### **Studienlage zu Fibromyalgie, muskuloskelettalen Schmerzen und rheumatoide Arthritis**

Die vorliegende Evidenz zum Einsatz von Cannabinoiden bei Fibromyalgie, muskuloskelettalen Schmerzen, rheumatoider Arthritis und tumorbedingten Schmerzen erfüllt bisher nicht die Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die bisherigen Ergebnisse gehen auf Studien mit eher kleinen Patientengruppen von 23 bis 50 Patienten pro Studie und kurzfristige Untersuchungszeiträume zurück. Die Autoren einer Übersichtsarbeit empfehlen, den Einsatz von Cannabinoiden im Schmerzmanagement – außer bei chronischen neuropathischen Schmerzen – und in der Palliativmedizin als individuellen Therapieversuch anzusehen, der zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Verwirrung oder Psychosen führen kann (Häuser et al., 2017).

Eine große *open-label* Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2016, in der von 176 Patienten Daten bis zum *follow-up* vorlagen, hatte zum Ziel, die Langzeiteffekte von medizinischem Cannabis auf Schmerzen bei

chronischen und behandlungsresistenten Schmerzpatienten zu untersuchen. Schmerzintensität und Opioidaufnahme waren durch die Einnahme von Cannabinoiden signifikant vermindert (Haroutounian et al., 2016).

Zwei Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen aufgrund rheumatischer Erkrankungen betrachteten Studien zu Fibromyalgie, Rückenschmerzen, Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis (Fitzcharles et al., 2016a; Fitzcharles et al., 2016b). Insgesamt konnten vier Studien in die Analysen eingeschlossen werden: Zwei Studien zu Nabilon mit insgesamt 71 Fibromyalgie-Patienten, eine Studie zu Nabilon mit 30 Rückenschmerz-Patienten und eine weitere Studie zu THC/CBD mit 58 Patienten, die unter rheumatoider Arthritis litten. Insgesamt waren Cannabinoide nicht konsistent den Vergleichstherapien mit Placebo oder Amitriptylin überlegen und das Verzerrungsrisiko der Studien war überwiegend hoch. Cannabinoide waren trotz einiger unangenehmer Nebenwirkungen während der Studiendauer gut verträglich und sicher in der Anwendung (Fitzcharles et al., 2016b). Trotzdem können die Autoren die symptomatische Behandlung von Patienten mit Fibromyalgie, Rückenschmerzen, Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis aufgrund der aktuellen Studienlage zu Cannabinoiden nicht empfehlen (Fitzcharles et al., 2016a; Fitzcharles et al., 2016b). Die Ergebnisse dieser Studien flossen u.a. in die Übersichtsarbeiten von Häuser et al. 2017 und Allan et al. 2018 ein.

Für Patienten mit Fibromyalgie, die refraktär auf etablierte Behandlungsoptionen in einem multimodalen Therapiekonzept reagieren, kann die kurzfristige *off-label* Therapie mit Nabilon im klinischen Setting jedoch in Betracht gezogen werden. Rheuma-Patienten, die eine Therapie mit pflanzlichem Cannabis ersuchen, sollten über die fehlende Datenlage in diesem Anwendungsbereich informiert werden. Diese Option sollte nur denjenigen Patienten vorbehalten sein, die bisher bereits alle bestehenden evidenzbasierten Therapieoptionen ausgeschöpft haben und unter einer starken Symptomatik und Beeinträchtigung leiden (Fitzcharles et al., 2016b).

### **4.1.3 Spastizität**

#### **Zusammenfassung**

Die Wirksamkeit bei Spastizität (bei MS oder Paraplegie) konnte für die bisher untersuchten Arzneimittel auf der Basis von Cannabis (Nabiximols, Dronabinol, Medizinalhanf, orales und oromukosales THC/CBD) mit objektivierbaren Prüfkriterien nicht belegt werden. Die Belege stützen sich daher auf eine eher subjektiv empfundene Wirkung (Hoch et al., 2017).

#### **Studienlage**

Die Synthese und Bewertung von fünf systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu medizinischem Cannabis bei Spastizität, die bisher vorwiegend bei MS untersucht wurde, zeigte klinisch relevante Linderungen der Symptomatik von ca. 30 %. Etwa die Hälfte der Patienten, die mit medizinischem Cannabis behandelt wurden, berichteten von einer als positiv empfundenen allgemeinen Veränderung. Bei den Patienten, denen Placebo verabreicht wurde, fühlten sich nur etwa 35 % besser. Diese hohe Differenz wird zum Teil auch der euphorisierenden oder sedierenden Wirkung von medizinischem Cannabis zugeschrieben (Allan et al., 2018).

Eine Metaanalyse, die in die Synthese von Allan et al. (2018) mit einfluss, untersuchte auf der Basis von 14 Studien den Effekt von Cannabis bei insgesamt 2.280 Patienten mit spastischen Syndromen aufgrund von MS oder einer Paraplegie. Insgesamt lieferten die Studien zwar kaum signifikante Ergebnisse, allerdings zeigten sie eine Linderung der Spastizität durch Cannabinoide. Klare Unterschiede zwischen den Cannabinoiden gab es dabei nicht (Whiting et al., 2015). Wade et al. analysierten auf der Grundlage von drei RCTs mit insgesamt 666 Patienten mit MS und Spastizität hinsichtlich der Wirksamkeit von Nabiximols auf das Symptom Spastizität. Sie konnten die Überlegenheit gegenüber Placebo auf statistisch signifikante Ergebnisse zurückführen. Allerdings gab es eine hohe Anzahl an Patienten, die wenigstens von einer (wenn auch überwiegend milden) Nebenwirkung wie Schwindel berichteten (Wade et al., 2010).

Aktuell scheint noch keine Evidenz zur Wirkung von THC bei Krampfanfällen bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) vorzuliegen. Die



zugrundeliegenden Studien waren aber zu klein, um diese negativen Ergebnisse abzusichern (Ng et al., 2017).

#### **4.1.4 Epilepsie**

##### **Zusammenfassung**

Nach einigen vielversprechenden Berichten über die Wirkung von Cannabis in individuellen Fällen, kam der Behandlung von Epilepsie mit Cannabis während des letzten Jahrzehnts ein zunehmendes Interesse zu. Die zugrundeliegende Pharmakokinetik ist komplex und die biologische Verfügbarkeit unterschiedlich, sodass sich die Entwicklung einer geeigneten Rezeptur für die orale Einnahme als schwierig gestaltet. Zudem können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorliegen. Trotzdem unterstützen aktuelle Ergebnisse aus RCTs zu Cannabinoiden die Wirksamkeit bei Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndromen und es sind weitere methodisch hochwertige Studien zu Cannabis bei fokalen Epilepsien im Gange. Das Profil der Nebenwirkungen ist anscheinend nicht deutlich anders als das anderer Arzneimittel gegen Anfälle. Besonders bei manchen Kindern mit besonders starker Epilepsie scheinen sie gut zu wirken (Brodie & Ben-Menachem, 2018). Die therapieresistente Epilepsie betrifft etwa 30 % aller Epilepsie-Patienten und geht mit einer schweren Krankheitslast und erhöhten Sterblichkeit einher (O'Connell et al., 2017).

Die Ergebnisse der aktuellen Forschung deuten auch auf einen positiven Effekt von CBD auf die Lebensqualität von Patienten mit Epilepsie hin, es werden jedoch auch hierzu weitere methodisch hochwertige Studien benötigt, um diese Ergebnisse zu bestätigen (Rosenberg et al., 2017).

Da Cannabis eine hohe Aufmerksamkeit in den Medien zukommt und Eltern oft auch glauben, dass pflanzliche Produkte sicherer und wirksamer sind als andere Arzneimittel, ist die Plazebowirkung bei der Erforschung von medizinischem Cannabis von besonderer Bedeutung. Aktuell fehlen noch immer zuverlässige Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung der Cannabisarzneimittel (O'Connell et al., 2017).

## Studienlage

Laut Ergebnissen eines RCT mit 120 Kindern und jungen Erwachsenen mit refraktären Anfällen aufgrund eines Dravet-Syndroms, konnte die Wirksamkeit von CBD hinsichtlich der Frequenz von Krampfanfällen gegenüber Placebo belegt werden. Wenn auch keine Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, traten in der CBD-Gruppe v.a. Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit und Fieber häufiger als in der Placebogruppe auf (Devinsky et al., 2017).

Eine retrospektive Studie zu CBD-Präparaten bei 108 Kindern mit Epilepsie (Porcari et al., 2018) und eine Fallstudie zu zwei Kindern mit Epilepsie (Crippa et al., 2016) deuteten auf eine Wirksamkeit von medizinischem Cannabis hin. Obwohl weitere Berichte zur verbesserten Kontrolle der Anfälle durch Cannabis vorliegen, ist die Interpretation dieser Ergebnisse aufgrund der selten vorliegenden kontrollierten Studienbedingungen schwierig. Einige wenige RCTs mit Patienten mit Dravet- oder Lennox-Gastaut-Syndrom zeigten eine Überlegenheit des CBD gegenüber Placebo hinsichtlich der Anfallsfrequenz. Allerdings ist bisher unklar, ob die Reduzierung der Anfälle direkt auf das CBD zurückzuführen ist oder auf Arzneimittelinteraktionen. Es werden weitere Studien benötigt, die diese möglichen Störfaktoren untersuchen (Perucca, 2017).

Gloss und Vickrey analysierten nach systematischer Recherche vier RCTs mit insgesamt 48 Patienten, die mit CBD behandelt wurden. In allen Studien wurde die Behandlung mit Antiepileptika parallel weiter fortgeführt, die Studien waren leider alle von geringer methodischer Qualität. Beispielsweise wurden in keiner Studie Details zum Randomisierungsverfahren oder zu den Unterschieden in den Patientencharakteristika in den Untersuchungsgruppen aufgeführt. Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Auf Basis dieser Studien lässt sich daher keine zuverlässige Aussage zur Wirksamkeit von Cannabis bei Epilepsie treffen (Gloss & Vickrey, 2014).

#### 4.1.5 Depression und Angst

Zu Depression liegen vergleichsweise nur wenige Studien vor, die bisher keine Überlegenheit von Cannabinoiden gegenüber Placebo zeigen konnten. Für die wenigen Studien liegt zudem insgesamt ein eher erhöhtes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse vor (Whiting et al., 2015).

Eine kleine Studie mit insgesamt 24 Patienten mit Angststörungen (Bergamaschi et al., 2011), der ein erhöhtes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse zugrunde lag (Whiting et al., 2015), zeigte einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von CBD und verminderten Angstsymptomen der Studienteilnehmer während einer Rede. Weitere Studien zeigten eine positive Wirkung auf Angstsymptome von Dronabinol, Nabilon und Nabiximols gegenüber Placebo bei Schmerzpatienten (Whiting et al., 2015).

#### 4.1.6 ADHS

Bisher liegen nur sehr wenige Forschungsergebnisse zu Cannabis bei ADHS vor, es wurden überwiegend Erfahrungsberichte publiziert. Eine Fallstudie zeigte beispielsweise, dass sich ein Patient mit einer starken ADHS-Symptomatik (z.B. unangemessenes Verhalten, Unaufmerksamkeit) nach THC-Konsum unauffällig verhalten konnte. Nachdem er vor dem THC-Konsum nicht in der Lage war, einen verkehrspsychologischen Test zu bestehen, erreichte er danach sogar in den Testkategorien „Wachsamkeit“ und „geteilte Aufmerksamkeit“ durchschnittliche Ergebnisse und bestand die psychometrische Leistungsprüfung der Fahreignung (Strohbeck-Kuehner et al., 2008).

Eine randomisierte experimentelle Pilotstudie (EMA-C trial – *Experimental Medicine in ADHD-Cannabinoids*) untersuchte bei 30 Erwachsenen mit ADHS die Wirkung von Sativex®-Spray im Vergleich zur Wirkung von Placebo. Die Ergebnisse zur kognitiven Leistung und zum Aktivitätslevel der Patienten unterschieden sich trotz einer tendenziellen Überlegenheit der Sativex®-Therapie nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Die Symptome Hyperaktivität und Impulsivität verbesserten sich in der Sativex®-Gruppe hingegen signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe. Unter der Einnahme von Sativex® traten eine schwere Nebenwirkung (heftige Muskelkrämpfe) und drei milde Nebenwirkungen auf. Es werden noch weitere Studien benötigt, die eine mögliche Wirkung von Cannabis auf

die Symptome von ADHS bei Erwachsenen belegen könnten. Außerdem wird die zukünftige Forschung Erkenntnisse zum endocannabinoiden System im Zusammenhang mit ADHS liefern müssen (Cooper et al., 2017).

#### **4.1.7 Appetitsteigerung bei HIV/AIDS und Krebspatienten**

##### **Zusammenfassung**

Bei HIV-/AIDS-Erkrankungen weisen einige Studienergebnisse auf eine leicht gewichtsstimulierende Wirkung von medizinischem Cannabis hin. Einzelstudien zeigen auch bei palliativ behandelten Krebspatienten leichte Steigerungen des Appetits, die gegenüber der Placebobehandlung jedoch nicht signifikant war. Die beobachteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit medizinischem Cannabis waren eher vorübergehend und nicht gravierend, traten aber im Vergleich zur Placebobehandlung signifikant häufiger auf (Hoch et al., 2017).

##### **Studienlage**

Laut einer aktuellen umfassenden Übersichtsarbeit erfüllt die vorliegende Evidenz zum Einsatz von Cannabinoiden bei Appetitverlust von HIV- oder Krebspatienten nicht die Kriterien der evidenzbasierten Medizin (Häuser et al., 2017).

Ein Review aus dem Jahr 2013 zu medizinischem Cannabis bei AIDS-assoziiierter Anorexia belegt die fehlende Evidenz zur Wirkung und Sicherheit von Cannabis und Cannabinoiden. Bisherige Studien umfassen eher kurze Beobachtungszeiträume bei kleinen Patientenpopulationen (Lutge et al., 2013).

Die Studie von Whiting et al. aus dem Jahr 2015 analysierte vier Studien mit insgesamt 255 Patienten, in denen Dronabinol entweder mit Placebo oder Megestrolacetat im Hinblick auf die Appetitsteigerung verglichen wurde. Leider lag allen Studien ein hohes Verzerrungsrisiko zugrunde. Die Studien gaben Hinweise darauf, dass die Gewichtszunahme von Patienten unter Dronabinol stärker begünstigt wird als durch die Einnahme von Placebo. Insgesamt deuteten die untersuchten Studien zwar auf einen Zusammenhang zwischen Dronabinol und einem gesteigerten Appetit, größeren Anteil Körperfett, einer verminderten Übelkeit und einem

verbesserten funktionalen Gesundheitszustand hin, es fehlte ihnen dabei allerdings an statistischer Signifikanz (Whiting et al., 2015).

Für Krebspatienten änderte sich auch die Aussage durch einen im Jahr 2018 erschienenen systematischen Review inklusive Metaanalyse zu Cannabinoiden in der Palliativmedizin nicht: Es konnten keine signifikanten Unterschiede in einer erhöhten Kalorienaufnahme oder im Appetit im Vergleich zur Einnahme von Placebo bei Krebspatienten festgestellt werden. Bei HIV-Patienten hingegen war der Effekt von Cannabinoiden auf Gewichtszunahme und Appetitsteigerung der Placebobehandlung überlegen. Allerdings mussten die Autoren auf ein erhöhtes Risiko bezüglich einer beeinträchtigten psychischen Gesundheit durch die Einnahme von Cannabis im Vergleich zu Placebo bei dieser Patientengruppe hinweisen. In Bezug auf Kachexie oder Anorexie konnte weder für HIV- noch für Krebspatienten überzeugende, unverzerrte und qualitativ hochwertige Evidenz für die Wirkung von Cannabis gefunden werden (Mücke et al., 2016; 2018).

#### **4.1.8 Darmerkrankungen**

##### **Zusammenfassung**

Die aktuelle Evidenz zeigt bisher keine Verbesserungen der primären Beschwerden bei Morbus Crohn oder dem Reizdarmsyndrom durch die Einnahme von medizinischem Cannabis (Hoch et al., 2017).

##### **Studienlage zu Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom**

Zum Einsatz von medizinischem Cannabis bei Darmerkrankungen liegen nur wenige Studien vor. Eine Übersichtsarbeit zu Cannabis bei Schmerzen fasst die Ergebnisse von zwei Studien zusammen, die sich auf Patienten mit Morbus Crohn und chronischer Pankreatitis beziehen (Häuser et al., 2017). Die hier eingeschlossene Übersichtsarbeit von Volz et al. betraf nur eine kleine randomisierte kontrollierte Studie mit 21 Morbus Crohn-Patienten. Diese Patienten hatten entweder Marihuana als *joint* oder – im Vergleich – Zigaretten ohne THC geraucht und zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Morbus Crohn-assoziierte Beschwerden. Auf der Basis dieser kleinen Anzahl an Patienten sind statistisch signifikante Ergebnisse zur Remissionsrate nicht möglich, trotzdem deutet die Studie auf eine

Reduktion der Bauchschmerzen und Besserung des Appetits durch die Anwendung von medizinischem Cannabis hin. Jedoch liegt insgesamt ein hohes Verzerrungsrisiko der Ergebnisse vor. Die Autoren und Experten kommen deshalb zu dem Schluss, dass Cannabinoide möglicherweise Morbus Crohn-assoziierte Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit und Appetitlosigkeit lindern können. Ein individueller Heilversuch könnte dann sinnvoll sein, wenn vorher alle etablierten Therapien ausgeschöpft wurden und der Nutzen gegenüber möglichen Nebenwirkungen (wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Konzentrationsstörungen) abgewogen wird (Ahmed & Katz, 2016; Volz et al., 2016).

Im Jahr 2017 erschien eine Studie, in der die Einnahme von CBD-Öl (5 mg/ml) mit der Einnahme von Olivenöl als Placebo bei insgesamt 19 Patienten verglichen wurde. Auch diese Studie scheiterte daran, eine positive Wirkung gegenüber der Placebobehandlung bei Morbus Crohn nachzuweisen (Naftali et al., 2017). Die bisherige Studienlage zu Cannabis beim Reizdarmsyndrom liefert keine begründete Annahme dazu, dass Cannabinoide (Dronabinol, THC) als Therapieoption sinnvollerweise in Betracht gezogen werden sollten (Volz et al., 2016). Aus der Übersichtsarbeit von Volz et al. aus dem Jahr 2016 gingen keine RCTs zum Reizdarmsyndrom hervor (Volz et al., 2016).

Eine Phase II-Studie bei Patienten mit chronischen Bauchschmerzen aufgrund einer chronischen Pankreatitis konnte zwar über ein 50 bis 52 Tage dauerndes Behandlungsintervall keine Hinweise auf eine eingeschränkte Sicherheit zeigen (THC in Tablettenform wurde überwiegend gut vertragen). Die Wirkung des THC hinsichtlich einer Linderung der Schmerzen war der Placebobehandlung jedoch nicht überlegen (de Vries et al., 2017).

#### **4.1.9 Schlafstörungen**

##### **Zusammenfassung**

Die Wirkung von medizinischem Cannabis auf Schlafstörungen wurde bisher nicht als Hauptergebnis (primärer Endpunkt) einer Studie untersucht. Vereinzelt haben Studien beispielsweise zu Schmerzen die Wirkung auf den Schlaf allerdings als sekundären Parameter erfasst, konnten jedoch keinen Wirksamkeitsnachweis für medizinischen Cannabis in diesem Zusammenhang erbringen.

##### **Studienlage**

Ein im Jahr 2018 erschienener systematischer Review mit Metaanalyse zu Cannabinoiden in der Palliativmedizin konnte bei Krebspatienten keine signifikanten Unterschiede für die Verminderung von Schlafstörungen zur Einnahme von Placebo feststellen (Mücke et al., 2018).

Zwei Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen aufgrund rheumatischer Erkrankungen schlossen RCTs zu Fibromyalgie, Rückenschmerzen, Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis ein. Aus einer eher kurzen (fünfwöchigen) Studie zu THC/CBD bei rheumatoider Arthritis ging seine Überlegenheit gegenüber Placebo hervor, die sich nicht nur auf die Linderung der Schmerzen bezog, sondern auch auf die verbesserte Schlafqualität (Fitzcharles et al., 2016b).

Studien zu Schlafstörungen wurden aber insgesamt nur vergleichsweise selten durchgeführt, dafür aber deutlich mehr Studien zu chronischen Schmerzen oder MS, die Schlaf als Endpunkt mit ausgewertet haben. Insgesamt konnten die Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit nur einen möglichen Nutzen bei Schlafstörungen von Cannabinoiden zeigen (Whiting et al., 2015).

#### **4.1.10 Tourette-Syndrom**

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 konnte zwei kleine Plazebo-kontrollierte Studien (Müller-Vahl et al., 2002; 2003) mit insgesamt 36 Patienten identifizieren, die der Einnahme von THC-Kapseln einen signifikanten Zusammenhang mit einer verminderten Tic-Intensität bei Patienten mit dem Tourette-Syndrom zuschreiben (Whiting et al., 2015).

Auf Basis dieser RCTs und einer Vielzahl an Fallberichten wird THC von Experten für die Behandlung Erwachsener mit dem Tourette-Syndrom empfohlen, wenn die Erstlinientherapie nicht ausreicht, um die Tics zu behandeln. Es werden Studien mit größeren Patientenzahlen und längeren Behandlungszeiträumen sowie mit einem direkten Vergleich verschiedener Cannabinoide benötigt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenzierter zu belegen. Heutige Erkenntnisse über die Rolle des endocannabinoiden Systems bei der Entstehung des Tourette-Syndroms basieren zwar auf begründeten Annahmen (Müller-Vahl, 2013), zu diesem gesamten Indikationsbereich ist jedoch weitere Forschung notwendig.

#### **4.1.11 Psychosen**

Whiting et al. untersuchten zwei Studien zu Psychosen, die CBD mit Amisulprid verglichen und die sie insgesamt als Untersuchungen mit einem hohen Verzerrungsrisiko bewerteten, was eine „belastbare“ Aussage kaum zulässt. Die Studien zeigten keinen Unterschied in der Psychosesymptomatik zwischen den Studiengruppen (Whiting et al., 2015).

#### **4.1.12 Schizophrenie**

Vorläufige Daten zur Wirksamkeit von Medizinalhanf oder CBD bei Schizophrenie scheinen vielversprechend (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2016). Während der langfristige Konsum von Cannabis als Risikofaktor für Schizophrenie betrachtet wird, scheint CBD keine psychedelische Wirkung zu besitzen. Nach einigen Fallstudien, konnte auch ein doppelblinder RCT die antipsychotische Wirkung von CBD bei akuter Schizophrenie zeigen. Sie ist vergleichbar mit der Wirkung von Amisulprid, hat jedoch weniger Nebenwirkungen. Trotzdem werden weitere groß angelegte klinische Studien benötigt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von CBD bei Schizophrenie zu untersuchen (Leweke et al., 2012; Rohleder et al., 2016).



Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 bewertete die aktuelle Studienlage – einschließlich der randomisierten Studie von Leweke et al. 2012 zur antipsychotischen Wirkung von CBD – aufgrund der wenigen Daten über kurze Behandlungszeiträume insgesamt als unzureichend (McLoughlin et al., 2014).

#### **4.1.13 Demenz**

Zur Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Symptomen von Demenz (z.B. verwirrtes Verhalten) liegt derzeit keine Evidenz vor. Eine systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema zeigt den dringenden Bedarf an RCTs (Krishnan et al., 2009).

Die Übersichtsarbeit von Mücke et al. aus dem Jahr 2018 identifizierte eine *crossover*-Studie mit 15 Alzheimer-Patienten, in der die Wirkung von Dronabinol auf die Gewichtszunahme, Kalorienaufnahme und Stimmungs- oder Befindlichkeitsstörungen untersucht wurde. Die Gewichtszunahme war durch Dronabinol größer als durch Plazebo, obwohl sich die Kalorienzufuhr während der Studiendauer nicht veränderte. Negative Stimmungen wie Wut, Angst und Traurigkeit verminderten sich in beiden Fällen, waren nach der Einnahme von Dronabinol jedoch signifikant stärker vermindert als nach der Plazebobehandlung. Aufgrund der Unvollständigkeit der Daten und der kleinen Anzahl an Patienten hat die Studie ein hohes Verzerrungsrisiko (Mücke et al., 2018).

#### **4.1.14 Glaukom**

In der großen systematischen Übersichtsarbeit von Whiting et al. wurde auch eine sehr kleine Studie mit sechs Glaukom-Patienten erwähnt. Diese Studie mit einem unklaren Verzerrungsrisiko verglich THC (5 mg), CBD (20 mg), CBD-Spray (40 mg) und Plazebo. Den Ergebnissen zufolge lagen zwischen der Plazebo- und den Cannabisgruppen keine Unterschiede im Augeninnendruck der Glaukompatienten vor (Whiting et al., 2015).

## 4.2 Nebenwirkungen

Cannabisextrakt oder -blüten und individuelle Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten (THC/Dronabinol, Nabilon) zeigen ähnliche Nebenwirkungen. Die psychoaktive Wirkung tritt bei einer Dosis oberhalb einer individuellen Schwelle auf. Die Wirkung wird überwiegend als angenehm und entspannend erfahren. Das Gefühl eines erhöhten Wohlbefindens kann aber auch negativen Empfindungen wie Missmut, Angst oder sogar Panik weichen. Außerdem kann die akute psychoaktive Wirkung von Cannabinoiden auch Gedächtnisschwächen, verminderte psychomotorische oder kognitive Leistungsfähigkeit und eine gestörte Wahrnehmung zeitlicher Abläufe verursachen. Der Konsum von Cannabis kann sogar – bei vulnerablen Personen – schizophrene Psychosen hervorrufen. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass der Konsum von Cannabis das Risiko für Schizophrenie bei Erwachsenen sogar verdoppeln kann. Die Psychose wird deshalb insgesamt als Kontraindikation für die Behandlung mit cannabinoiden Arzneimitteln betrachtet, aber auch hier können sie in Einzelfällen einen therapeutischen Nutzen haben (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2016).

Zu den häufigen körperlichen Nebenwirkungen von Cannabinoiden gehören Müdigkeit, Schwindel, Tachykardie, Blutdruckabfall, Mundtrockenheit, verminderte Sekretion von Tränenflüssigkeit, Muskelrelaxation und ein gesteigerter Appetit. Die Wirkung von Cannabinoiden auf die Gefäße kann bei vorbelasteten Personen das Herzinfarktrisiko erhöhen. Über einen Zeitraum von Tagen oder Wochen entwickelt sich eine gewisse Toleranz gegenüber einiger Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel sowie der kardiovaskulären und psychoaktiven Wirkung. Die Intensität von Entzugserscheinungen ist abhängig von der Dauer des Konsums und vergleichbar mit denen, die nach plötzlicher Beendigung des Rauchens entstehen: Schlaflosigkeit, Unruhe, Reizbarkeit, verminderter Appetit und vermehrte Transpiration (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2016). Insgesamt liegt keine Evidenz zu Unterschieden in den Nebenwirkungen zwischen den Cannabinoiden vor (Aviram & Samuelly-Leichtag, 2017; Whiting et al., 2015).

Schwere psychiatrische Nebenwirkungen scheinen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen nicht häufiger als unter Placebo aufzutreten. Cannabismedikamente sollten jedoch eher bei ausgewählten Patienten

eingesetzt werden, wenn die Erst- und Zweitlinientherapie keine ausreichende Wirkung hat (Briner & Schneider, 2017).

Etwasige Folgen des langfristigen Gebrauchs von medizinischem Cannabis lassen sich auf Basis der aktuellen Studienlage noch nicht abschätzen (Briner & Schneider, 2017). Die Ergebnisse zur negativen neuropsychiatrischen Wirkung des langfristigen Konsums von Cannabis als Freizeitdroge sollten nicht ohne Weiteres auf den geregelten Gebrauch von medizinischem Cannabis übertragen werden. Der langfristige Konsum von Cannabis in der Freizeit steht schließlich oft im Zusammenhang mit einem zusätzlichen Konsum illegaler Drogen, Alkohol und Nikotin (Fitzcharles et al., 2016b).

Wurden Cannabinoide vor allem oral bzw. über die Mundschleimhaut verabreicht, traten bei Schmerzpatienten gastrointestinale Nebenwirkungen häufiger auf als bei Inhalation (Aviram & Samuelly-Leichtag, 2017).

Eine Übersichtsarbeit zu Cannabinoiden im Schmerzmanagement fasst die Ergebnisse aus drei prospektiven Beobachtungsstudien über 26, 38 und 52 Wochen zu THC/CBD-Spray oder Medizinalhanf zusammen. Allerdings kam es auch in den Langzeitstudien zu Nebenwirkungen, die häufig u.a. das zentrale Nervensystem, den Magen-Darm-Trakt oder die psychische Gesundheit betrafen (Häuser et al., 2017). Aus den Studien einer systematischen Übersichtsarbeit zu Cannabinoiden bei Schmerzen, die mit Fibromyalgie, rheumatoider Arthritis oder Rückenbeschwerden einhergingen, gingen keine eindeutigen Hinweise auf eine eingeschränkte Sicherheit hervor (Fitzcharles et al., 2016a; Fitzcharles et al., 2016b). Zu den häufigen, wenn auch nicht schweren, Nebenwirkungen von Cannabis bei rheumatoiden Erkrankungen gehörten u.a. Schwindel, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit und Obstipation (Fitzcharles et al., 2016a).

Nebenwirkungen der Präparate, die möglicherweise auf die Fahreignung Einfluss nehmen, sind schwer einschätzbar. Dies gilt im Allgemeinen aufgrund der unterschiedlichen Substanzkonzentrationen und ist im Einzelfall abhängig von Alter, Gewicht, Geschlecht, Cannabiserfahrung etc. (Maier et al., 2018), siehe hierzu auch Kapitel Zwei zu unerwünschten Wirkungen.

Die folgende Tabelle 4 fasst die Studienlage zu Nebenwirkungen bei medizinischem Cannabis für Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie

Spastizität zusammen. Grundlage hierfür bieten die von Allan et al., 2018 untersuchten Übersichtsarbeiten. Einige Studien enthielten Angaben zum Anteil der von diesen Nebenwirkungen betroffenen Studienteilnehmer und werden in dieser Tabelle – wenn möglich – bei einem Anteil von über 20 % als sehr häufig bezeichnet (dunkelblau). Sehr häufig treten demnach Sedierung, das „*high*“-Gefühl, Schwindel und z.B. Sprachstörungen auf. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören Aufmerksamkeitsstörungen, Euphorie, Dysphorie (Gereiztheit, Missmut) oder Gedächtnisstörungen. Selten treten demnach Halluzinationen, Konfusion oder Psychosen auf. Die Autoren gehen davon aus, dass Cannabis-erfahrene Studienteilnehmer ein vermindertes Risiko für Nebenwirkungen haben und die Gesamtzahl an Nebenwirkungen größer ist als in den Studien gezeigt werden konnte. Es wird angenommen, dass seltene Nebenwirkungen wie Psychosen bei Cannabis-naiven Studienteilnehmern deutlich häufiger auftreten (Allan et al., 2018).

**Tabelle 4: Nebenwirkungen bei medizinischem Cannabis für Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Spastizität**

Nebenwirkungen	Anzahl RCTs	Anteil in der Cannabisgruppe	Anteil in der Placebogruppe
Beruhigung/Sedierung	43	50-59 %	25-30 %
„high“-Gefühl	11	35-70 %	0-3 %
Schwindel	48	14-32 %	11 %
Sprachstörungen	3	32 %	7 %
Ataxie/Muskelzucken	12	30 %	11 %
Hypotension	13	25 %	11 %
Taubheitsgefühle	4	21 %	4 %
Aufmerksamkeitsstörungen	5	17 %	2 %
Tinnitus	2	16 %	7 %
Euphorie	31	15 %	2 %
Dysphorie	16	4-13 %	0-1 %
Gedächtnisstörungen	2	11 %	2 %
Desorientierung/Konfusion	17	9 %	2 %
Dissoziation/akute Psychose	12	5 %	0 %
Unscharfes Sehen/visuelle Halluzinationen	25	6-44 %	0-8 %
Übelkeit	30	k.A.	k.A.
Durchfall	17	k.A.	k.A.
Erbrechen	17	k.A.	k.A.
Müdigkeit/Erschöpfung	20	k.A.	k.A.
Depression	15	k.A.	k.A.
Angst	12	k.A.	k.A.
Mundtrockenheit	36	k.A.	k.A.
Atemnot	4	k.A.	k.A.
Kraftlosigkeit	15	k.A.	k.A.

dunkelblau: sehr häufig, hellblau: häufig, grau: selten, k.A.=keine Angaben

Quelle: Allan et al., 2018

### 4.3 Limitationen der aktuellen Evidenz

Insgesamt fehlen der aktuellen Evidenzlage Studien mit kontrollierten Vergleichen mit aktiver Vergleichsmedikation im Sinne von *first-line* Arzneimitteln (Hoch et al., 2017).

Die Applikation erfolgte in den meisten der 42 analysierten Studien einer Übersichtsarbeit zu Cannabis bei Schmerz entweder oral oder oromukosal, während die rascheste Wirkung nach Inhalation zu erwarten ist und diese der oralen Einnahme bei Schmerzen vorgezogen werden könnte (Aviram & Samuely-Leichtag, 2017). Viele Wissenschaftler, darunter die Autoren einer Studie aus dem Jahr 2018, fordern weitere Studien zur optimalen Dosierung

von medizinischem Cannabis bei neuropathischen Schmerzen (Lee et al., 2018).

Den Studien einer systematischen Übersichtsarbeit zu Cannabinoiden bei Schmerzen, die mit Fibromyalgie, rheumatoider Arthritis oder Rückenbeschwerden einhergingen, lagen orale (Nabilon) und oromukosale Applikationsformen (THC-CBD-Spray) zugrunde (Fitzcharles et al., 2016b). Es fehlen momentan noch RCTs, welche die Wirkung von pflanzlichem Cannabis bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen untersuchen (Fitzcharles et al., 2016a).

Vor dem Hintergrund, dass Cannabinoide in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert werden und ihre Wirkung mit kennzeichnenden Symptomen wie dem „high“-Gefühl einhergeht, ist eine adäquate Verblindung in der Studiensituation nur schwer umsetzbar. Sie ist zumindest gefährdet, wenn Studienteilnehmer die Cannabis-typische Wirkung aus einer früheren Erfahrung kennen und leicht von der des Placebos unterscheiden können. So geht vermutlich ein gewisser Einfluss davon aus, ob Studienteilnehmer bereits vor der Studie Erfahrungen mit Cannabis hatten (Aviram & Samuelly-Leichtag, 2017; Lutge et al., 2013).

Die Beziehung zwischen dem Gebrauch von medizinischem Cannabis und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bisher noch nicht eindeutig. Manche Patientenpopulationen berichten Verbesserungen – andere hingegen Verschlechterungen (Goldenberg et al., 2017).

Dass die Ergebnisse zu Nebenwirkungen vermutlich auch davon beeinflusst werden, ob Studienteilnehmer bereits vor der Studie schon einmal oder sogar regelmäßig Cannabis konsumiert haben, deutet eine 52-wöchige Beobachtungsstudie an, in der die untersuchten Patienten teilweise nur zu einem sehr geringen Anteil „Cannabis-naiv“ waren. Aussagen dieser Studie über die Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzen, die noch nie zuvor Cannabis konsumiert haben, lassen sich demnach kaum treffen (Ware et al., 2015).

Obwohl aus der Literatur hervorgeht, dass der langfristige Gebrauch von Cannabis als Freizeitdroge eine negative neuropsychiatrische Wirkung hervorbringen kann, sollten diese Bedenken nicht ohne weiteres auf den geregelten Gebrauch von medizinischem Cannabis übertragen werden. Der

langfristige Konsum von Cannabis in der Freizeit steht schließlich oft im Zusammenhang mit einem zusätzlichen Gebrauch illegaler Drogen, Alkohol- und Nikotinkonsum (Fitzcharles et al., 2016b). Es fehlen momentan noch RCTs, welche die Wirkung von pflanzlichem Cannabis bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen untersuchen, deshalb sind dazu keine Aussagen zum Sicherheitsprofil möglich und kann noch keine Empfehlung zum Einsatz bei rheumatischen Erkrankungen erfolgen (Fitzcharles et al., 2016a).

Insgesamt ist die statistische Heterogenität der Ergebnisse z.B. in den Studien zu Cannabis bei Schmerzen auffällig. Diese unterschiedlichen Ergebnisse zur Schmerzreduktion könnten durch die verschiedenen cannabinoiden Derivate in den Studien, die ungleichen Indikationen, Applikationsformen und Dosierungen oder die unterschiedliche Studiendauer und durch eine evtl. parallele Weiterbehandlung mit Analgetika während der Studien bedingt sein (Aviram & Samuely-Leichtag, 2017).

In allen Indikationen werden Studien zu Cannabis mit größeren Patientenzahlen einer homogeneren Studienpopulation benötigt. Zukünftige RCTs sollten neue Technologien zur Messung des inhalierten THCs nutzen (Aviram & Samuely-Leichtag, 2017; Hoch et al., 2017) und auch pflanzliches Cannabis mit pharmazeutischen Cannabinoiden vergleichen (Fitzcharles et al., 2016a; Fitzcharles et al., 2016b). Insbesondere in der Gastroenterologie werden methodisch hochwertige Studien zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden benötigt, die mit größeren Patientenzahlen über eine ausreichende Zeit durchgeführt werden (Volz et al., 2016). Die Autoren von Studien zu Morbus Crohn befürworten weitere Studien zu medizinischem Cannabis in größeren Patientenpopulationen, höheren Dosen, gut beschriebenen Bestandteilen und vorzugsweise eher auf pflanzlicher Basis als zu isolierten Komponenten. Vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage sei es noch zu früh, um finale Schlussfolgerungen zur Wirkung von medizinischem Cannabis bei Morbus Crohn zu ziehen (Naftali et al., 2017).

Es fehlt insgesamt an Studien zur Wirkung von medizinischem Cannabis bei Erkrankungen der Inneren Medizin, Schmerz- und Palliativmedizin, die mehr als 50 Patienten einschließen und über wenigstens zwölf Wochen durchgeführt werden und damit den Anforderungen der EMA für die

Zulassung eines Arzneimittels bei chronischen Schmerzen entsprechen (Häuser, 2018). Es werden insbesondere bei Gewichtszunahme von Patienten mit HIV, Depressionen, Schlafstörungen, Psychosen, Glaukom und Tourette-Syndrom große, robuste RCTs benötigt, um die vorliegenden Ergebnisse zu Cannabis zu bestätigen (Whiting et al., 2015), aber auch bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (Fitzcharles et al., 2016a).

#### **4.4 Fazit**

Wunder sind von Cannabis in den verschiedenen Indikationen offensichtlich nicht zu erwarten. Für die Indikation Spastizität (bei MS oder Paraplegie) und CINV liegen Belege für eine Wirksamkeit vor, allerdings ist die Wirksamkeit im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen nicht überragend (siehe auch Maier, 2017; Wurglics & Ude, 2017).

Medizinischer Cannabis sollte in der CINV-Behandlung den Patienten vorbehalten werden, bei denen mit den herkömmlichen Antiemetika keine ausreichende Symptomkontrolle und -linderung erreicht werden kann (Maier et al., 2018).

Bei chronischen und neuropathischen Schmerzen ist eine positive – wenn auch meist eher schwache – Wirkung möglich. Die kanadische Leitlinie empfiehlt als bisher erste Leitlinie den Einsatz von CBD im Rahmen einer Drittlinientherapie, wenn andere Therapiestrategien erfolglos waren. Die Datenlage bezüglich der Art der Anwendung von Medizinalhanf ist kaum aussagekräftig (Maier et al., 2018). In Deutschland fällt CBD nicht unter das Cannabis-Gesetz und ist als Rezeptur lediglich verschreibungspflichtig.

Cannabis ist demnach im Durchschnitt ein schwaches Analgetikum und nur selten hochpotent. Die Suchtgefahr besteht für mindestens einen von zehn Cannabis-Usern, psychotrope andere Effekte sind jedoch häufiger. Die Organtoxizität ist vermutlich – wie bei Opioiden – sehr niedrig (Maier, 2017). Als Indikationen kommen ebenfalls Schmerzen in Frage, die mit Spastizität (nicht nur bei MS) assoziiert sind, nach Rückenmarksverletzungen auftreten oder möglicherweise auch sonst therapieresistente Schmerzen.

Aktuelle Phase-III-Studien zeigen die Wirksamkeit von CBD bei Epilepsie (Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom). Außerdem deutet die bisherige



Studienlage auf eine mögliche Wirksamkeit von medizinischem Cannabis beim Tourette-Syndrom und bei Morbus Crohn hin. In vielen anderen Indikationen, z.B. zu ADHS, liegen kleine, unkontrollierte Studien oder Fallberichte vor, die eine positive Wirkung vermuten lassen. Bei weiteren Indikationen werden mehr oder weniger positive Wirkungen beschrieben. Die Datenlage ist jedoch unzureichend.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von THC und medizinischem Cannabis auf Basis von THC gehören Müdigkeit/Sedierung, Schwindel oder das „high“-Gefühl. Diese Nebenwirkungen lassen jedoch meist nach kurzer Zeit nach. In jedem Fall muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigt werden.

Für die Anwendung im Rahmen der GKV wird empfohlen, Einzelfallbegründungen abzugeben, in denen individuelle Risikoprofile dargestellt und Therapieziele (z.B. Schmerzlinderung) definiert werden. Zudem wird empfohlen, die explizite Möglichkeit der Befristung der Kostenzusage zu schaffen und die Therapieziele regelmäßig zu überprüfen. Dabei sollten sowohl Arzt als auch Patient gleichermaßen einbezogen werden.

## **5 Bisherige häufige Diagnosen (BfArM-Daten aus der Begleitforschung bei den Ausnahmeerlaubnisstatbeständen nach § 3, Abs. 2 BtMG) und TK-Diagnosen**

Nach § 3 Absatz 2 Satz 1 des BtMG konnte das BfArM eine Erlaubnis für die in Anlage I zu § 1 BtMG bezeichneten nicht verkehrsfähigen Betäubungsmittel (in diesem Fall Cannabis) ausnahmsweise zu wissenschaftlichen oder anderen im öffentlichen Interesse liegenden Zwecken erteilen. Diese Erlaubnis wurde jeweils für einen einzelnen Patienten ausgesprochen, wenn die Behandlung mit dem Betäubungsmittel im Hinblick auf das Krankheitsbild erforderlich ist und keine sonstigen Versagungsgründe nach § 5 BtMG vorliegen (z.B. Mangel in der Sachkenntnis bei dem vorgesehenen Verantwortlichen für die Therapie laut Absatz 1, Satz 2). Die genannte Erforderlichkeit richtet sich nach dem konkreten Krankheitsbild im Einzelfall sowie danach, ob vergleichbar geeignete und verfügbare Therapiealternativen vorliegen. Ein ärztlicher Bericht soll Auskunft über die für die Entscheidung maßgeblichen Tatsachen geben. Das BfArM muss daher im Rahmen einer anspruchsvollen Plausibilitätskontrolle prüfen, ob die Anwendung von Cannabis unter den genannten Voraussetzungen erforderlich ist. Dieses Verfahren wird mit dem Tag des Inkrafttretens eines Gesetzes zur Erlaubnis der Anwendung von Cannabis für medizinische Zwecke hinfällig. Dieses Gesetz wurde am 19. Januar 2017 im Bundestag verabschiedet und trat am 10. März 2017 in Kraft. Seitdem ist Cannabis verordnungsfähig.

In der Anlage III des BtMG sind die verkehrsfähigen und verschreibungsfähigen Betäubungsmittel gelistet. Dort hieß es bisher: „Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanzen) nur in Zubereitungen, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind – Dronabinol, Nabilon.“

Nach dem vom Bundestag beschlossenen Gesetzestext hat die Position Cannabis in Anlage III folgende Fassung erhalten: „Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanzen) nur aus einem Anbau, der zu medizinischen Zwecken unter staatlicher Kontrolle gemäß den Artikeln 23 und 28 Absatz 1 des Einheits-Übereinkommens von 1961 über Suchtstoffe erfolgt, sowie in Zubereitungen, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind.“

In diesem Zusammenhang soll beim BfArM eine sogenannte Cannabis-Agentur eingerichtet werden, die den Anbau des Cannabis zu medizinischen Zwecken in Deutschland überwachen und kontrollieren soll (Knöss et al., 2017).

### **Ausnahmeerlaubnis**

Aufgrund der erwähnten Ausnahmeerlaubnis nach dem BtMG § 3, Absatz 2, durch das BfArM wurde Cannabis vor dem Inkrafttreten des Gesetzes seit dem Jahre 2005 in steigendem Umfang für die individuelle Anwendung in unterschiedlichen Indikationen genutzt (2006 ca. 10 Patienten, 2016 ca. 1.100 Patienten). Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Ausnahmeerlaubnis waren:

- Behandlungsbedürftige Erkrankung (schwerwiegend?)
- Keine verfügbaren Therapiealternativen (Plausibilität)
- Dronabinol nicht wirksam oder verfügbar
- Hinweise auf die Wirksamkeit von Cannabis bei der vorliegenden Erkrankung
- Keine Versagensgründe nach § 5 Abs. 1 BtMG

Im Einzelnen haben sich die Diagnosen wie folgt verteilt (Doppelnennungen sind möglich; Cremer-Schaeffer, 2017):

1. Schmerz	ca. 57 %
2. ADHS	ca. 14 %
3. Spastik	ca. 10 %
4. Depression	ca. 7 %
5. Inappetenz/Kachexie	ca. 5 %
6. Tourette-Syndrom	ca. 4 %
7. Darmerkrankungen	ca. 3 %
8. Epilepsie	ca. 2 %
9. Sonstige Psychiatrie	ca. 2 %

Die Zusammenfassung der Evidenz für die medizinische Anwendung von Cannabis im Kapitel Vier hat allerdings gezeigt, dass keineswegs für alle

genannten Indikationen gute Studienbelege vorliegen und dass daher auch Zweifel daran geäußert werden können, dass in all den genannten Fällen die Anwendung von Cannabis medizinisch notwendig und erforderlich gewesen ist. Dies wäre allerdings die Voraussetzung für eine Verordnung in der vertragsärztlichen Versorgung für Versicherte der GKV (siehe SGB V, § 31, Absatz 6). Insofern ist es nach dem Inkrafttreten des Gesetzes über den Gebrauch von Cannabis für medizinische Zwecke durchaus möglich, dass einigen Patienten, die vorher aufgrund der Ausnahmeerlaubnis des BfArM Cannabis bekommen haben, dies trotz des gültigen Gesetzes nicht zu Lasten der GKV nach einer gutachterlichen Stellungnahme durch den MDK verordnet werden kann. Hier gibt es offenbar Differenzen zwischen der vorangegangenen Evidenzbewertung durch das BfArM („Hinweise auf die Wirksamkeit von Cannabis bei der vorliegenden Erkrankung“) und der Bewertung durch die GKV bzw. den MDK. Dies hat in der Folge immer wieder zu Friktionen auf Seiten der verordnenden Ärzte und der jeweiligen Patienten geführt, weil die Therapie in den jeweiligen Indikationen auf Basis der früheren Erfahrungen mit der Ausnahmeerlaubnis weitergeführt werden sollte.

### **Aktuelle Situation**

Die aktuellen Daten zeigen, dass mehr als 16.000 Anträge seit den Gesetzesänderungen bei den gesetzlichen Krankenkassen eingegangen sind (Stand Februar 2018), davon wurden mehr als 60 % genehmigt. Die eher hoch erscheinende Ablehnungsquote resultiert aus z.T. banalen Diagnosen, bei denen eine Cannabistherapie beantragt wird, aus der Verfügbarkeit wirksamer Therapiealternativen oder aus der Unvollständigkeit von relevanten Angaben in den jeweiligen Anträgen.

Im Gesetzestext ist leider nur recht ungenau und schwammig von schwerwiegenden Erkrankungen die Rede, bei denen Cannabis eingesetzt werden kann. Eine abschließende Nennung dieser Krankheiten liegt allerdings noch immer nicht vor, die gesetzliche Auflage zur Begleitforschung und Evaluation der Antragsdiagnosen und der zugrunde liegenden Begründungen bezüglich der jeweiligen Krankheiten, bei denen Cannabis eingesetzt wird, könnte hier auf Dauer mehr Klarheit und Sicherheit für alle Beteiligten mit sich bringen – für die verordnenden und begutachtenden Ärzte, für die Patienten und für die Krankenkassen, die die Kosten für die Cannabistherapie tragen müssen. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass die Therapie nicht gerade kostengünstig ist. So werden z.B. krebskranken Patienten meist drei Gramm Cannabisblüten verordnet, die

über eine Apotheke bezogen werden müssen. Pro Gramm werden etwa 25 Euro berechnet, die Jahreskosten würden sich demnach auf rund 27.000 Euro belaufen – eine Opiattherapie wäre sicherlich günstiger zu verschreiben. Daher muss im Vorhinein auch sehr genau geprüft werden, ob die jeweilige Cannabistherapie als notwendig für den Patienten, als zweckmäßig in der Indikation und als vergleichsweise wirtschaftlich eingestuft werden kann. Dazu ist es aber notwendig, mehr in die Forschung zu investieren, damit festgestellt werden kann, in welchen Anwendungsbereichen eine Cannabistherapie auch wirklich sinnvoll ist (Siebert, 2018). Tabelle 5 zeigt die Kosten Cannabis-basierter Arzneimittel.

**Tabelle 5: Kosten Cannabis-basierter Arzneimittel**

Cannabis-basierte Arzneimittel	Kosten pro Monat in Euro**
Cannabisblüten	300 bis 2.200
Dronabinolhaltige Rezepturarztmittel*	70 bis 500
Sativex® (Wirkstoff: Nabiximols)	31 bis 373
Canemes® (Wirkstoff: Nabilon)	1.026 bis 2.052

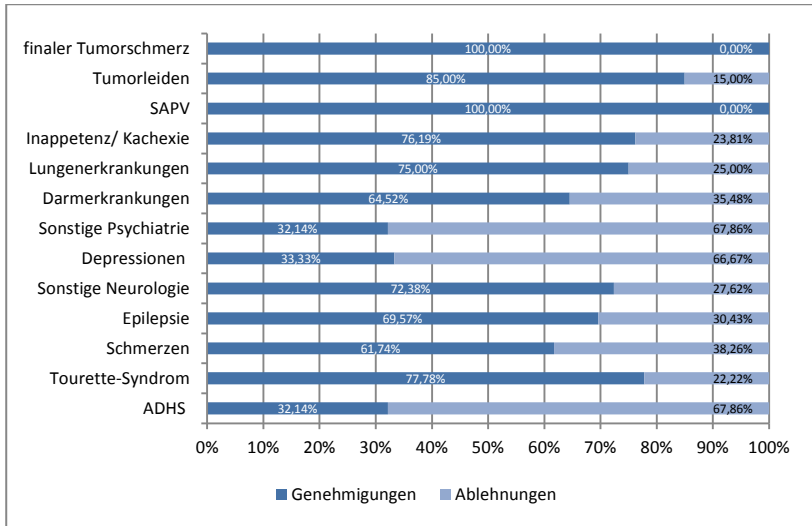
\*Kapseln und Tropfen; bei der Verwendung von Herstellssets für Tropfen und Kapseln können die Zubereitungen jedoch um ein Vielfaches teurer sein. Die Wirtschaftlichkeit muss daher sorgfältig geprüft werden.

\*\*Werte gerundet

## Zahlen in der Techniker Krankenkasse

Bei der TK sind vom Juli 2017 bis Ende Februar 2018 1.731 Anträge eingegangen. 67 % der entschiedenen Anträge wurden genehmigt.

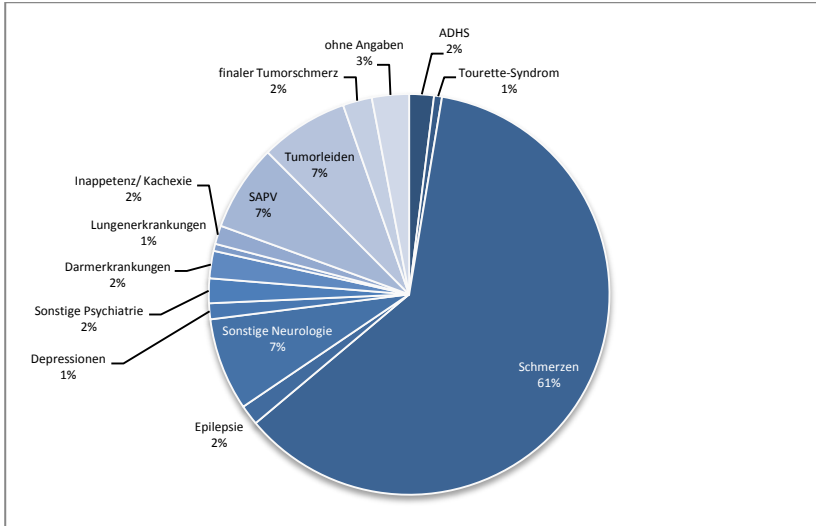
Die Diagnosen, die zu einer Verschreibung von Cannabispräparaten mit anschließenden Anträgen der Kostenerstattung führten, sind im Folgenden aufgelistet (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie nach Indikationen**

Finaler Tumorschmerz und Anträge von Versicherten, die sich in einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) befinden, sind die Indikationen, deren Kostenerstattung zu 100 % von der TK übernommen wird. Es folgen Tumorleiden, Tourette-Syndrom und Inappetenz/Kachexie mit über drei Vierteln genehmigter Anträge. Am geringsten sind die Anteile genehmigter Anträge für psychiatrische Erkrankungen.

Abbildung 3 zeigt, dass sich die meisten entschiedenen Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie auf die Indikation Schmerzen beziehen. Mit jeweils sieben Prozent der Anträge sind die Indikationen Tumorleiden, sonstige Neurologie und SAPV ebenfalls oft genannte Indikationen.



**Abbildung 3: Anteile der Anträge nach Indikation an entschiedenen Anträgen**

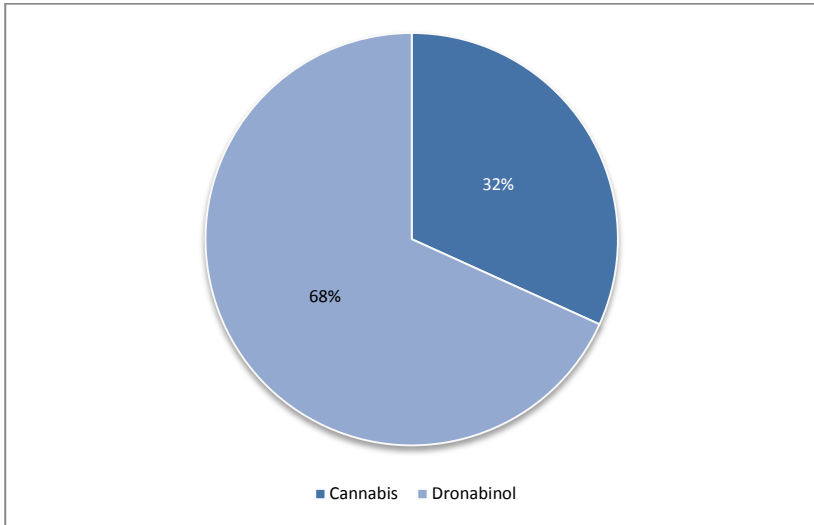
Die Nettoausgaben für die Verordnungen von Cannabis beliefen sich für den Untersuchungszeitraum auf insgesamt 4,2 Mio. Euro. Das meistverordnete Arzneimittel Sativex®-Spray verursachte dabei mit 1,7 Mio. Euro die höchsten Kosten (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Anzahl und Kosten der Cannabisverordnungen (2017)**

Bezeichnung	Anzahl Verordnungen	Nettoausgaben
Sativex®-Spray	5.872	1.781.474,14 €
Cannabiszubereitungen/-Blüten und Dronabinol-Rezepturen	3.348	1.219.632,48 €
Cannabis-Fertigarzneimittel (Import)	74	21.042,26 €
Cannabis-haltige Blüten (Abfüllung)	2.295	1.113.004,35 €
Canemes®	152	67.646,46 €
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>11.741</b>	<b>4.202.799,69 €</b>

Die Anwendung von Sativex® und Canemes® muss bei *in-label-use* nicht durch die Krankenkasse genehmigt werden. Ein Antrag auf Genehmigung muss nur bei *off-label-use* bei der Krankenkasse gestellt werden.

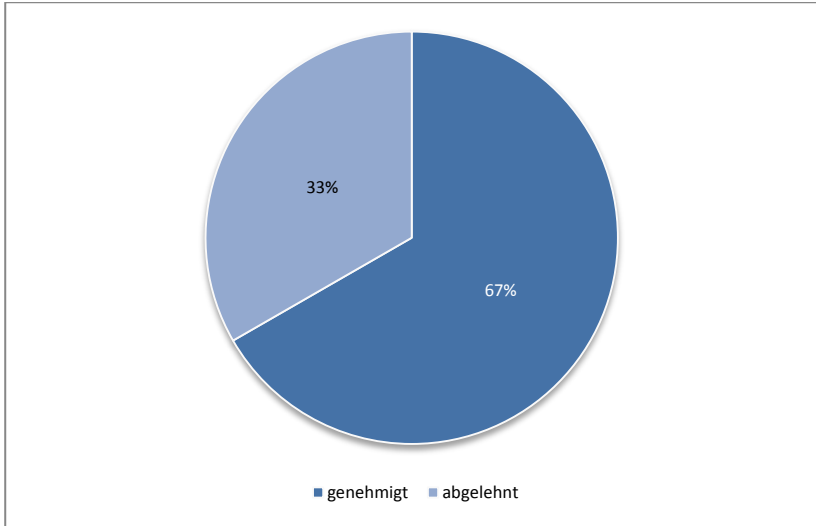
Die Abbildung 4 zeigt, dass bei 68 % der entschiedenen Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie Dronabinol beantragt wurde. 32 % der Anträge bezogen sich auf Cannabisblüten.



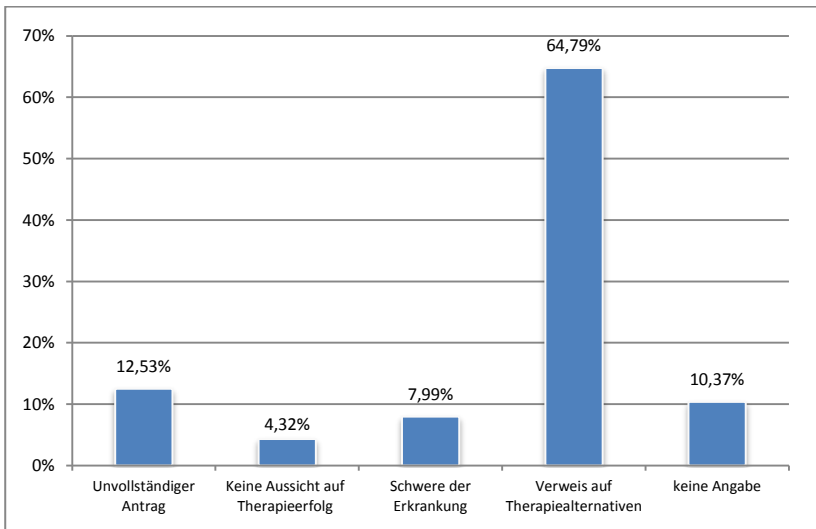
**Abbildung 4: Anteil der Cannabispräparate bei Anträgen auf Cannabistherapie**

Insgesamt zeigt sich bei der Bearbeitung der Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie mit allen genannten Indikationen, dass 67 % der Anträge genehmigt und 33 % abgelehnt wurden (Abbildung 5). Bei 65 % der Ablehnungen wurde auf eine Therapiealternative verwiesen. 13 % der Anträge waren unvollständig. Bei 4 % wurde keine Aussicht auf einen Therapieerfolg angenommen (Abbildung 6).



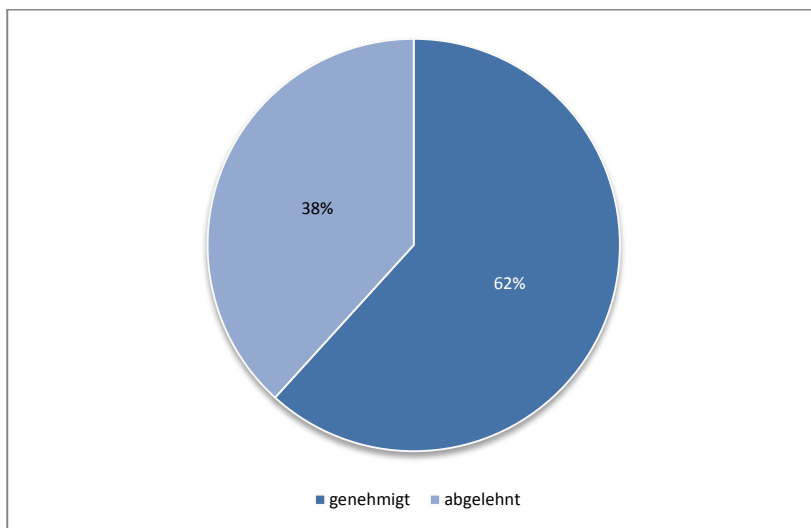


**Abbildung 5: Genehmigungsquote bei Anträgen auf Erstattung einer Cannabistherapie**



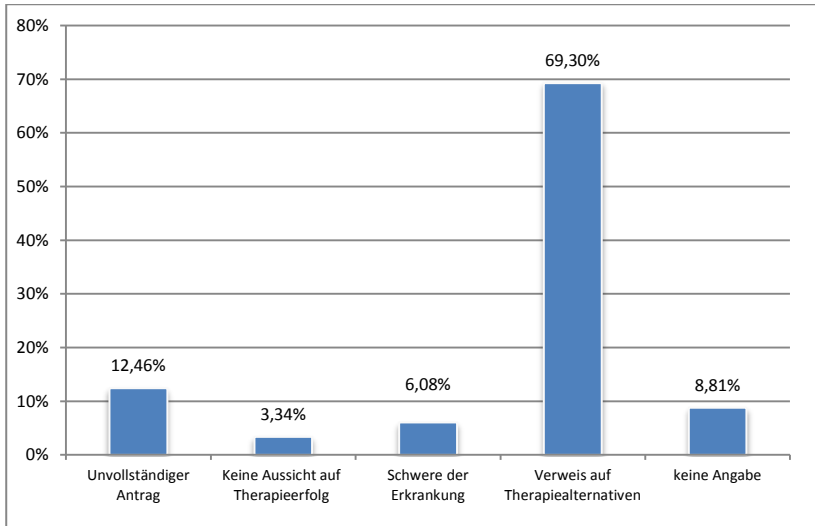
**Abbildung 6: Gründe für Ablehnung der Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie in Prozent**

Wie oben bereits ausgeführt, wurden Cannabisanträge am häufigsten aufgrund der Diagnose Schmerz gestellt. Dabei zeigte sich, dass 62 % der entschieden Anträge genehmigt und 38 % abgelehnt wurden (Abbildung 7).



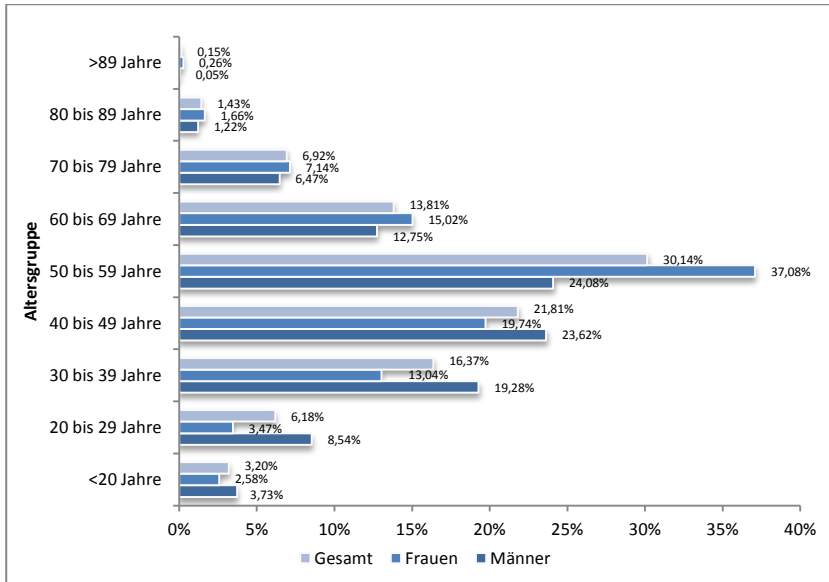
**Abbildung 7: Genehmigungsquote bei Anträgen auf Erstattung einer Cannabistherapie mit Diagnose Schmerz**

Anträge, die aufgrund der Diagnose Schmerz gestellt wurden, wurden zu 69 % mit dem Verweis auf Therapiealternativen abgelehnt. 12 % der Anträge waren unvollständig. Nur bei 3 % der abgelehnten Anträge wurde keine Aussicht auf einen Therapieerfolg angenommen (Abbildung 8).



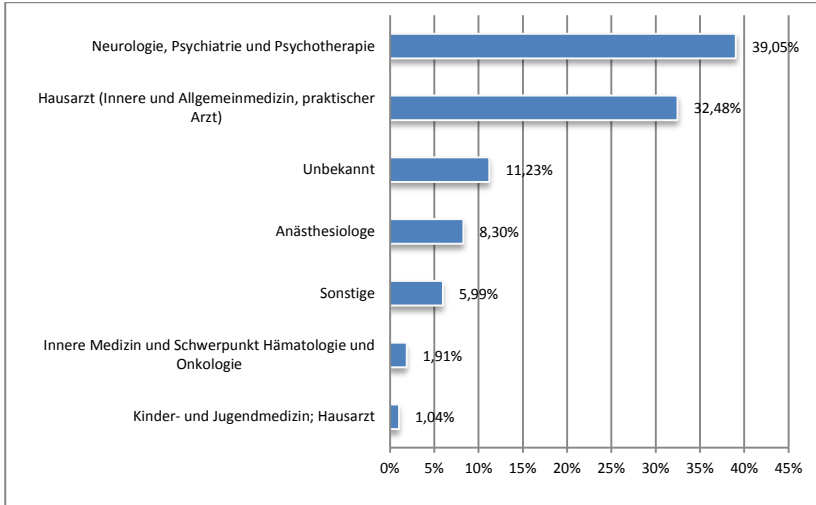
**Abbildung 8: Gründe für Ablehnung der Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie mit Diagnose Schmerz in Prozent**

Insgesamt 53 % aller Cannabisverordnungen sind männlichen Versicherten zuzuordnen (Abbildung 9). Der Anteil für weibliche Versicherte betrug 46 %. Abbildung 9 zeigt, dass Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren mit 37 % am häufigsten Cannabis verordnet bekamen. Bei den Frauen folgt die Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen mit 20 % der Verordnungen. Bei den Männern ähneln sich die Anteile in den Altersgruppen der 40- bis 49-Jährigen und der 50- bis 59-Jährigen mit 23 % bzw. 24 % sehr. Hier wurde jedoch den 30- bis 39-jährigen Männern mit 20 % wesentlich häufiger Cannabis verordnet als gleichaltrigen Frauen (13 %). Auch in der Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen wurde Männern häufiger Cannabis verordnet (9 %) als Frauen (4 %).



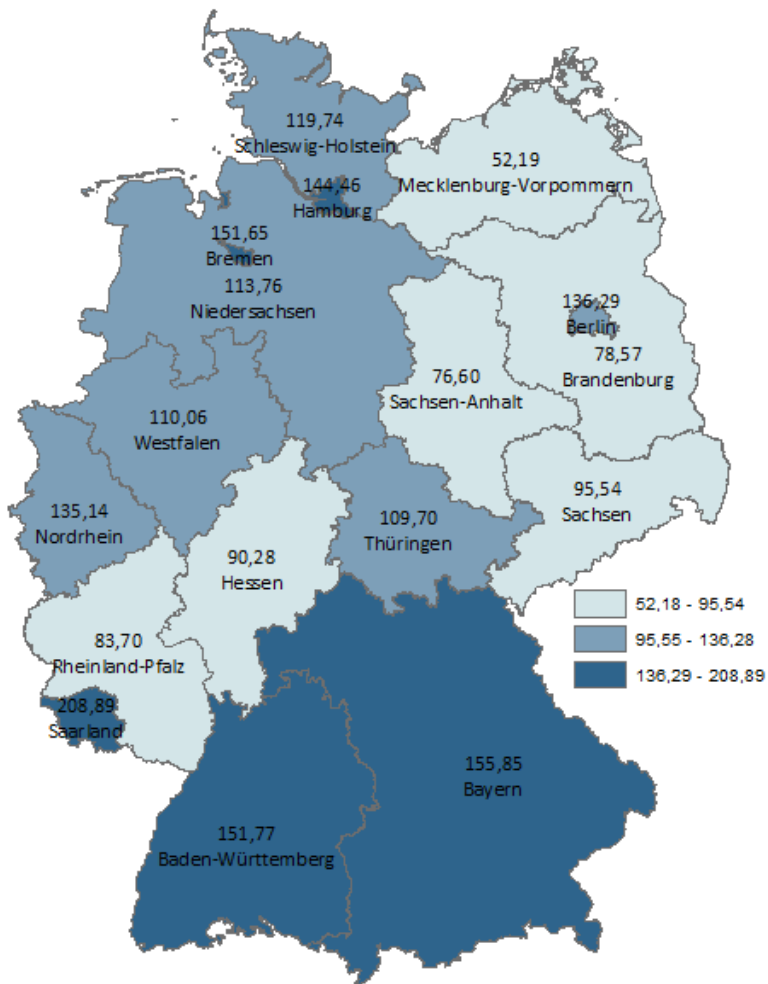
**Abbildung 9: Versicherte mit Cannabisverordnung nach Alter und Geschlecht (2017)**

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Ärztgruppen, die Cannabis verordnet haben. Neurologen, Psychiater und Psychotherapeuten stellen dabei mit 39 % die größte verordnende Gruppe dar. Darauf folgen die Hausärzte (21 %) und die Anästhesisten (8 %). Bei elf Prozent der Verordnungen war die Arztgruppe unbekannt.



**Abbildung 10: Cannabis verordnende Ärztgruppen in Prozent (2017)**

Die Cannabis-Verordnungsprävalenz je 100.000 Versicherte nach Bundesland wird in Abbildung 11 dargestellt. Hier wird deutlich, dass in Bayern, Baden-Württemberg und im Saarland am häufigsten Cannabis verordnet wurde. Mit 208,89 Verordnungen pro 100.000 TK-Versicherte ist das Saarland Spitzenreiter. In den neuen Bundesländern sowie in Hessen und Rheinland-Pfalz wurde hingegen seltener Cannabis verschrieben. Mecklenburg-Vorpommern ist mit 52,19 pro 100.000 Versicherte das Bundesland mit der niedrigsten Verordnungsprävalenz. Die durchschnittliche bundesweite Verordnungsprävalenz beträgt 123,43 pro 100.000 Versicherte.



**Abbildung 11: Cannabisverordnungen nach Bundesländern (Wohnort) je 100.000 Versicherte (2017)**

## 6 Was muss bei der Verordnung beachtet werden?

Im Folgenden werden die aktuelle Gesetzeslage in Bezug auf das BtMVV, Wirtschaftlichkeit, Indikationen und das Vorgehen bei der Verordnung von Cannabis als Medizin dargestellt.

### 6.1 Gesetzeslage

Ab dem 10. März 2017 können Ärzte jeder Fachrichtung ohne besonders nachzuweisende Qualifikation Cannabisblüten und -extrakte auf einem BTM-Rezept verordnen. Damit entfällt das bisher angewendete Verfahren der Erteilung einer Ausnahmeerlaubnis durch das BfArM nach § 3 Absatz 2 des BtMG (siehe hierzu auch Kapitel Fünf). Nach der BtMVV § 2 Absatz 1 dürfen Cannabisblüten in einer Höchstmenge von 100 g pro 30 Tagen verordnet werden (dies sind 100.000 mg).

Wörtlich wird in diesem Gesetz Folgendes geregelt:

- (1) Für einen Patienten darf der Arzt innerhalb von 30 Tagen verschreiben:
  - a) bis zu zwei der folgenden Betäubungsmittel unter Einhaltung der nachstehend festgesetzten Höchstmengen:
    - a. Cannabis in Form von getrockneten Blüten 100.000 mg
    - b. Cannabisextrakt (bezogen auf den Delta-9-THC-Gehalt)  
1.000 mg

Jedoch kann ein Arzt nach Absatz (2) davon abweichen, sofern die Verordnungen mit „A“ gekennzeichnet sind. Absatz 2 lautet:

- (2) In begründeten Einzelfällen und unter Wahrung der erforderlichen Sicherheit des Betäubungsmittelverkehrs darf der Arzt für einen Patienten, der in seiner Dauerbehandlung steht, von den Vorschriften hinsichtlich
  1. der Zahl der verschriebenen Betäubungsmittel und
  2. der festgesetzten Höchstmengen abweichen.Eine solche Verschreibung ist mit dem Buchstaben „A“ zu kennzeichnen.

Es ist also denkbar, dass aufgrund dieser gesetzlichen Rahmenbedingungen zwei oder drei unterschiedliche Sorten von Cannabisblüten auf einem BTM-Rezept verordnet werden. Aus fachlicher Sicht kann vermutet werden, dass unterschiedliche Cannabissorten bedingt durch die unterschiedlichen Gehalte von THC und CBD (siehe auch Kapitel Zwei) bezüglich der pharmakologischen Wirkungen unterschiedlich zu bewerten sind. Dies könnte in der BtMVV durchaus ergänzt werden, grundsätzlich ist aber wohl anzunehmen, dass solche differenzierten „Blütenverordnungen“ als Verordnung eines einzigen Betäubungsmittels zu sehen sind.

Das Rezept für eine Cannabisverordnung muss folgendermaßen ausgestellt werden (Abbildung 12, Quelle: leicht verändert nach DAP, 2017):

The image shows a German medical prescription form for cannabis. The form is divided into several sections. At the top left, there is a box for 'Kasse' (insurance). Below that, the patient's name 'Mustermann Max' and address 'Musterstr. 7, D 12345 Musterstadt' are listed. The date '01.05.66' is written. In the middle section, there are two rows of numbers: '104212505 G294946155 1' and '345678900 545878998 10.01.18'. The bottom section contains the prescriptions: 'Cannabisblüten Bedrocan 50 g unverändert abgeben gem. schriftlicher Anweisung' and 'Cannabisblüten Bedica 10 x 1 g, 10 Gramm 1 x täglich 1 g mit Verdampfer inhalieren'. To the right of the prescriptions, the doctor's name 'Dr. Theo Gutmensch', his address 'Musterweg 13, 12345 Musterstadt', and his phone number '123456789' are listed. The doctor's signature 'J. Gutmensch' is written in blue ink. There are handwritten numbers 1-5 and a blue 'S' on the form. The form also includes a BSNR number '345678900' and a barcode-like number '345678900Y' at the bottom right.

Abbildung 12: Rezept für eine Cannabisverordnung



Bei der Rezeptprüfung sind folgende Informationen notwendig

1. Ausstellungsdatum: Vorlage in der Apotheke innerhalb von sieben Tagen nach Ausstellung.
2. Angabe der Blütensorte: Cannabisblüten müssen unter Angabe der betreffenden Sorte zur Spezifizierung verordnet werden, da sich die Sorten in ihrem Gehalt an THC und CBD unterscheiden. Eine reine Wirkstoffverordnung unter Angabe des THC-Gehalts ist nicht zulässig.
3. Dosierungsangabe: Wurde die Gebrauchsanweisung nur mit dem Hinweis „Gemäß schriftlicher Anweisung“ auf dem Rezept kenntlich gemacht, so muss die Anweisung der Apotheke zusätzlich in schriftlicher Form vorliegen. Grund ist die Kennzeichnungspflicht der Primärverpackung eines Rezepturarzneimittels nach § 14 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO). Fehlt eine zusätzliche schriftliche Anweisung, ist die Verordnung nicht plausibel und die Rezeptur darf bis zur Klärung nicht hergestellt werden.
4. Arztstempel: Grundsätzlich darf jeder Arzt Betäubungsmittel verordnen, Zahnärzte und Tierärzte sind jedoch nicht berechtigt, Cannabis zu verschreiben.
5. Menge/Höchstmengen: Die Verschreibungshöchstmenge für einen Patienten innerhalb von 30 Tagen liegt für Cannabis in Form von getrockneten Blüten bei 100.000 mg (100 g). Zur Höchstmengenermittlung werden die Mengen der verordneten Sorten für einen Patienten innerhalb von 30 Tagen zusammengefasst.

## 6.2 Wirtschaftlichkeit

Bei den Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit sollte grundsätzlich eine Kosten-Nutzen-Bewertung als Basis herangezogen. Dies ist allerdings insbesondere mit Blick auf eine Therapie mit Cannabisblüten wegen der unsicheren Evidenz in vielen Indikationsbereichen nur schwerlich möglich (siehe Kapitel 4). Daher wird an dieser Stelle nur auf durchschnittliche Monatskosten verschiedener Cannabis-basierter Arzneimittel hingewiesen. Dieser Vergleich zeigt aber bereits, dass eine Therapie mit Cannabisblüten zu den kostenintensivsten

Behandlungen gehört, übrigens auch im Vergleich mit den Monatskosten einer etablierten Opioidbehandlung (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Vergleich der Kosten von Cannabis-basierten Arzneimitteln und Opioiden**

Cannabis-basierte Arzneimittel	Kosten pro Monat in Euro**
Cannabisblüten	300 bis 2.200
Dronabinolhaltige Rezepturarztmittel*	70 bis 500
Sativex® (Wirkstoff: Nabiximols)	31 bis 373
Canemes® (Wirkstoff: Nabilon)	1.026 bis 2.052
Therapie mit Opioid-haltigen Analgetika	96 bis 234***

\*Kapseln und Tropfen; bei der Verwendung von Herstellungssets für Tropfen und Kapseln können die Zubereitungen jedoch um ein Vielfaches teurer sein. Die Wirtschaftlichkeit muss daher sorgfältig geprüft werden.

\*\*Werte gerundet

\*\*\*durchschnittliche DDD-Kosten (Schwabe et al., 2017)

Die auffällig hohen Kosten für Cannabisblüten ergeben sich vor allem durch die bei Rezepturen möglichen Aufschläge, die auf Basis der sogenannten Hilfstaxe in der Apotheke angerechnet werden können. So ergeben sich für Cannabisblüten und Dronabinol für 100 g Cannabisblüten und 500 mg Dronabinol folgende Apothekenverkaufspreise:

- Für die rezepturmäßige Verarbeitung von 100 g Cannabisblüten Sorte Bedrolite fallen folgende Kosten an:
  - Einkaufspreis Cannabisblüten 950 € + Einkaufspreis Abgabegefäß(e)
  - + Festzuschlag 90 % nach Hilfstaxe
  - + Festzuschlag für Rezepturen nach Hilfstaxe 8,35 €
  - + Rezepturzuschlag nach Hilfstaxe 3,50 €
  - + 19 % MwSt.
  - + BtM-Rezeptgebühr 2,91 €
  - = Abrechnungspreis ca. 2.170 €.
  
- Für die rezepturmäßige Verarbeitung von 500 mg Dronabinol als Kapseln á 5 mg bzw. als ölige Tropfen mit einem Wirkstoffgehalt von 25mg/ml fallen folgenden Kosten an:

- Einkaufspreis Dronabinol 180 € + Einkaufspreis Abgabegefäß(e) + Einkaufspreis Hilfsstoffe
- + Festzuschlag 90 % nach Hilfstaxe
- + Festzuschlag für Rezepturen nach Hilfstaxe 8,35 €
- + Rezepturzuschlag nach Hilfstaxe Kapseln 40 € bzw. Tropfen 6 €
- + 19 % MwSt.
- + BtM-Rezeptgebühr 2,91 €
- = Abrechnungspreis Kapseln à 5 mg ca. 500 € , ölige Tropfen 25 mg/ml ca. 440 €

Diese Beispiele zeigen, dass der 90-prozentige Rezepturaufschlag erheblich zum Apothekenverkaufspreis beiträgt und dass der hohe Einkaufspreis für Cannabisblüten zusammen mit diesem Rezepturaufschlag die hohen Kosten verursacht. Insgesamt zeigt dieser Vergleich aber auch, dass eine Therapie mit Cannabisblüten besonders hochpreisig ausfällt und in Bezug auf eine Kosten-Nutzen-Beurteilung viele Fragen offen lässt. Dronabinol-haltige Rezepturarzneimittel scheinen daher unter diesem Aspekt die sinnvollere Alternative zu sein.

Ein weiterer Aspekt betrifft in der GKV die Wirtschaftlichkeit z.B. von Teezubereitungen. Hier stellt sich die Frage, ob im Zusammenhang mit der geringen Wasserlöslichkeit überhaupt eine reproduzierbar dosierte Wirkstoffapplikation möglich ist. Einem Arzt kann daher als alternative Option die Verordnung eines Fertigarzneimittels oder einer standardisierten Rezeptur nach NRF (Neues Rezeptur Formularium der Apotheker) empfohlen werden, das zahlreiche Vorschriften von Standardrezepturen enthält (DAP, 2017).

So finden sich unter der Nummer NRF 22.7 bis 22.16 Hinweise zur rezepturmäßigen Verarbeitung von Cannabis und Dronabinol. Ein Beispiel: Die relative Ausbeute an Delta-9-THC-A ist etwa ein Viertel und weitgehend unabhängig von der Kochzeit bei der Konzentration von 40 bis 50 mg/l. Bei Dronabinol ist sie nur etwa 5 % unabhängig von der Ansatzgröße, und die Konzentration liegt um 10 mg/l. Die Dronabinolkonzentration steigt bis zum Eineinhalbfachen bei längeren Kochzeiten bis 30 Minuten und beträgt etwa Zweidrittel bei nur zehnmütiger Kochzeit. Dies ist verständlich vor dem Hintergrund der begrenzten Wasserlöslichkeit der Cannabinoide und der bei 100 Grad Celsius nur langsamen Decarboxylierungsreaktion. Letztlich

liegen alsbald eine gesättigte Delta-9-THC-A-Lösung und bei ausreichend langer Kochzeit auch eine gesättigte Dronabinollösung vor. Damit sich die Cannabinoide bei Abkühlung nicht an der Gefäßwand niederschlagen, kann das Dekokt in einer Thermoskanne aufbewahrt werden, wenn es über den Tag verteilt getrunken werden soll (Bussick & Eckert-Lill, 2017).

Bei der volumetrischen Dosierung von etwa 250 mg Cannabisblüten zur Einzelanwendung wird zwar in der Regel mehr Wirkstoff vorgelegt als therapeutisch erforderlich, die bei der „Teezubereitung“ zu erwartende Dronabinoldosis in einer Tasse mit 200 ml Dekokt liegt aber bei nur etwa 2 mg, d.h. 250 mg Blüten ergeben 2 mg Dronabinol.

Die neuen NRF-Vorschriften im Einzelnen zur Teezubereitung:

- NRF 22.14. Cannabisblüten zur Teezubereitung; beigefügter 1,7-ml-Dosierlöffel für Einzeldosis zu 0,25 g oder einem Vielfachen davon
- NRF 22.15. Cannabisblüten in Einzeldosen zu 0,25 g/0,5 g/0,75 g/1 g zur Teezubereitung.

Um Cannabisblüten ausreichend genau dosieren zu können, müssen sie zuvor in der Apotheke gemahlen, gesiebt und konfektioniert werden. So gelten sie als Rezepturarzneimittel und müssen entsprechend § 5 Arzneimittelpreisverordnung abgerechnet werden. Damit wird die Therapie mit Cannabisblüten deutlich unwirtschaftlicher als die mit Dronabinol (siehe Tabelle 7).

### **6.3 Indikationen**

Die derzeit eher unbestimmten Ausführungen zur Indikation von Cannabisblüten und -extrakten lassen eine Verordnung in jeder Indikation zu, wenn „eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Stand entsprechende Leistung im Einzelfall nicht zur Verfügung steht oder wenn diese Leistung im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann“. Eine Therapie mit Cannabis ist danach auch dann schon möglich, wenn ein Patient noch nicht mit allen theoretisch zur Verfügung stehenden Maßnahmen behandelt wurde („austherapiert“ ist). Eine abschließende Auflistung aller in Frage kommenden Indikationen liegt bekanntermaßen bisher nicht vor.

### **6.4 Vorgehen**

Vor dem Behandlungsbeginn muss daher eine Genehmigung der jeweilig für den Versicherten zuständigen Krankenkasse eingeholt werden. Bei einer Beantragung einer Cannabistherapie wird typischerweise der MDK zu dessen fachlichen Begutachtung bezüglich der zur Diskussion stehenden Indikation aufgefordert. Die Entscheidung muss innerhalb von drei, wenn eine Begutachtung durch den MDK erfolgt, innerhalb von bis fünf Wochen getroffen werden. Wenn eine Cannabistherapie im Rahmen einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung nach § 37 b SGB V erfolgen

soll, beträgt die Genehmigungsfrist nur drei Tage. Wird die Therapie für einen GKV-Versicherten auf Privatrezept verordnet, entfällt eine Genehmigung durch die gesetzlichen Krankenkassen, da auch die Kosten nicht übernommen werden.

Es wurde gesetzlich festgelegt, dass der verordnende Arzt an einer Begleitforschung teilnehmen muss, die der Erhebung der Verordnungsbegründung dient und ausschließlich mit wissenschaftlichen Zielen durchgeführt wird. Zu dieser Begleitforschung soll es ein Studienheft geben. Die Daten müssen an das BfArM weitergeleitet werden (Müller-Vahl & Grotenhermen, 2017). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann aber erst nach Beendigung der Begleiterhebung (nach fünf Jahren) eine Entscheidung aufgrund der Ergebnisse treffen. Erst wenn diese Ergebnisse vorliegen wird darüber entschieden, ob oder in welchem Umfang Cannabispräparate Kassenleistung bleiben. In die Begleitforschung fließen die anonymisierten Patientendaten ein (Alter, Geschlecht), die Diagnose, die Charakteristika der Behandlung (Dosis, Wirksamkeit, Verträglichkeit, Lebensqualität) sowie Daten früherer und aktueller Behandlungen. Kritisch zu werten ist allerdings, dass die Begleitmedikation nicht erhoben wird und dass Patienten, die eine Ablehnung erhalten, nicht mit in die Studie einbezogen werden können. Diese Defizite sollten ausgeglichen werden, um die Ergebnisse der Begleitforschung für belastbare Konsequenzen nutzen zu können.

## Literaturverzeichnis

- Ahmed W, & Katz S (2016). Therapeutic Use of Cannabis in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 12(11): 668–679.
- AkdÄ (2015). Cannabinoide in der Medizin. Überblick über die Studienlage zum therapeutischen Einsatz von Cannabinoiden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Berlin.
- Allan MG, Finley CR, Ton J, Perry D, Ramji J, Crawford K et al. (2018). Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids. *Canadian Family Physician* 64: 78–94.
- Andreae M, Carter G, Shaparin N, Suslov K, Ellis R, Ware M et al. (2015). Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: an individual patient data meta-analysis. *J Pain* 16(12): 1221–1232.
- Aviram J & Samuely-Leichtag G (2017). Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 20(6): E755–E796.
- Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, De Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F et al. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36(6): 1219–1226.
- Briner A & Schneider T (2017). Cannabinoide in der Schmerztherapie. *Therapeutische Umschau* 74: 261–266.
- Brodie MJ & Ben-Menachem E (2018). Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia* 59: 291–296.
- Bussick D & Eckert-Lill ELC (2017). Cannabis als Medizin: Was kommt auf die Apotheken zu? (8) <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=67762>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Canemes® (2016). Canemes® Fachinformation. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/09/20/2190890/O10b9242514ba4227b3cfd75a446d23c.pdf>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J & Asherson P (2017). Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 27: 795–808.

- Cremer-Schaeffer P. (2017). Cannabis als Medizin: Bisherige Erfahrungen des BfArM und Aufgaben der Cannabisagentur. Vortrag MDK-Veranstaltung am 16.03.2017 in Dortmund.
- Crippa JAS, Crippa ACS, Hallak JEC, Martín-Santos R & Zuardi AW. (2016).  $\Delta$ 9-THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. *Frontiers in Pharmacology* 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00359>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- DAP – Deutsches Apotheken Portal (2017). Cannabis aus der Apotheke. Stand November 2017. [https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user\\_upload/download/arbeitshilfen/dap\\_merkblatt\\_cannabis.pdf](https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user_upload/download/arbeitshilfen/dap_merkblatt_cannabis.pdf), letzter Zugriff: 19.04.2018.
- de Vries M, van Rijckevorsel D, Vissers K, Wilder-Smith O & van Goor H (2017). Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15(7): 1079–1086.
- Devinsky O, Cross H, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R et al. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 376: 2011–2020.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 14(2): 162–173.
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J et al. (2016a). Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care & Research* 68(5): 681–688.
- Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J & Häuser W (2016b). Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis). *Der Schmerz* 30(1): 47–61.
- Gloss D & Vickrey B (2014). Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009270.pub3>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Goldenberg M, William M, William W & Danovitch I (2017). The impact of cannabis and cannabinoids for medical conditions on health-related quality of life : A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 174: 80–90.
- Gröhe H (2017). Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe am 19. Januar: „Schwerkranke müssen bestmöglich versorgt werden“. Gesetz „Cannabis als Medizin“ vom



Bundestag einstimmig beschlossen. Pressemitteilung des Bundesministerium für Gesundheit. [https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4\\_Presse/1\\_Pressemitteilungen/2017/2017\\_I\\_Quartal/Downloads/2017-01-19\\_02\\_PM\\_Cannabis\\_als\\_Medizin.pdf](https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2017/2017_I_Quartal/Downloads/2017-01-19_02_PM_Cannabis_als_Medizin.pdf), letzter Zugriff: 19.04.2018.

- Grotenhermen F (2015). Hanf als Medizin. Ein praxisorientierter Ratgeber. Solothurn, Schweiz: Nachtschatten.
- Grotenhermen F & Müller-Vahl K (2012). Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Deutsches Arzteblatt International* 109(29–30): 495–501.
- Grotenhermen F & Müller-Vahl K (2016). Medicinal Uses of Marijuana and Cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences* 35(5–6): 378–405.
- Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R & Davidson E (2016). The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: a prospective open-label study. *Clin J Pain* 32: 1036–43.
- Häuser W (2018). Medizinalhanf in der Inneren Medizin, Schmerzmedizin und Palliativmedizin. *Arzneiverordnung in der Praxis* 45(1): 23–28.
- Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L & Petzke F (2017). Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 114: 627–634.
- Häuser W, Petzke F & Fitzcharles MA (2018). Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *European Journal of Pain* 22: 455–470.
- Hoch E, Schneider M, Friemel CM, Keller RV & Kabisch BAJ (2017). Cannabis: Potential und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis). [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Drogen\\_und\\_Sucht/Berichte/Kurzbericht/171127\\_Kurzbericht\\_CAPRis.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Berichte/Kurzbericht/171127_Kurzbericht_CAPRis.pdf), letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Jawahar R, Oh U, Yang S & Lapane KL (2013). A Systematic Review of Pharmacological Pain Management in Multiple Sclerosis. *Drugs* 73(15): 1711–1722.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Moton ED, Potts R & Fallon MT (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 39(2): 167–179.

- Knöss W, Reh K, Norwig J & Cremer-Scheffer P (2017). Cannabis für medizinische Zwecke – die regulatorischen Rahmenbedingungen in Deutschland. *Pharmakon* 5(2): 148–151.
- Krishnan S, Cairns R & Howard R (2009). Cannabinoids for the treatment of dementia (Cochrane review ). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, CD007204. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007204>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Lee G, Groveby B, Furnish T & Wallace M (2018). Medical Cannabis for Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports* 22(8): 1–12.
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C et al. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2(3): e94–e94.
- Lichtman AH, Lux EA, Mcquade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W et al. (2018). Results of a Double-Blind , Randomized , Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain 55(2): 179–189.
- Lutge EE, Gray A & Siegfried N (2013). The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS (Cochrane review ). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005175>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Maier C (2017). Cannabinoide in der Schmerzmedizin. Was erwarten wir? Vortrag Diskussionsforum des MDK Westfalen Lippe am 16. März in Dortmund.
- Maier C, Höffken O, Nauck F & Petzke F (2018). THC-haltige Medikamente (Cannabis), ein neues Wundermittel für Schmerzen nach Arbeitsunfällen? Manuskript in Bearbeitung.
- McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E & Kyprianou K (2014). Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004837.pub3>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Mücke M, Carter C, Cuhls H, Pruß M, Radbruch L & Häuser W (2016). Cannabinoide in der palliativen Versorgung: Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit *Schmerz* 30(1): 25–36.
- Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al. (2018). Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 9(2): 220-234.
- Müller-Vahl K & Grotenhermen F (2017). Medizinisches Cannabis – die wichtigsten Änderungen. *Dtsch Arztebl* 114(8): A352–A356.

- Müller-Vahl KR (2013). Treatment of Tourette Syndrome with Cannabinoids. *Behavioural Neurology* 27(1): 119–124.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Daldrup T & Emrich HM (2002). Treatment of Tourette's syndrome with Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): A randomised crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 35(2): 57–61.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T & Emrich HM (2003). Delta-9-tetrahydrocannabinol is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: A 6 week randomised trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 64(4): 459–465.
- Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M et al. (2017). Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Digestive Diseases and Sciences* 62(6): 1615–1620.
- Ng L, Khan F, Young CA & Galea M (2017). Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011776.pub2>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- O'Connell BKO, Gloss D & Devinsky O (2017). Epilepsy & Behavior Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior* 70: 341–348.
- Pergolizzi J, Taylor R, LeQuang JA, Zampogna G & Raffa R (2017). Concise review of the management of iatrogenic emesis using cannabinoids: emphasis on nabilone for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 79: 467–477.
- Perucca E (2017). Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *Journal of Epilepsy Research* 7(2): 61–76.
- Petzke F, Enax-Krumova EK & Häuser W (2016). Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien. *Schmerz* 30: 62–88.
- Philips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV & Pizer B (2016). Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood (Cochrane review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <http://cochranelibrary-wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007786.pub3/asset/CD007786.pdf?v=1&t=jg6deeh5&s=8f409b00e66e7c8c1687066d16410776178efba2>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Porcari GS, Fu C, Doll ED, Carter EG & Carson RP (2018). Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center. *Epilepsy & Behavior* 80: 240–246.

- Radbruch L & Nauck F (Hrsg.) (2005). *Cannabinoide in der Medizin* (1. Auflage). Bremen, London, Boston: Uni-Med.
- Rohleder C, Müller JK, Lange B & Leweke FM (2016). Cannabidiol as a Potential New Type of an Antipsychotic. A Critical Review of the Evidence. *Frontiers in Pharmacology* 7, Article 422. file:///Users/kristinsauer/Downloads/fphar-07-00422.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Rosenberg EC, Louik J, Conway E, Devinsky O & Friedman D (2017). Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective , open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia* 58(8): 96–100.
- Rössler W (2007). Cannabis und Psychoserisiko. *NeuroTransmitter*: 11, 22–23.
- Sativex® (2011). Sativex® Fachinformation. <https://www.cannabis-med.org/german/sativex.pdf>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Schaub M, Rössler W & Stohler R (2004). Cannabis und Psychosen – Eine Übersicht. *Praxis* 93: 997–1002.
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Siebert J (2018). Begehrte Blüten (9. März 2018). *SZ*, S. 5.
- Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS & Bettiol S (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy (Cochrane review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009464.pub2>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W et al. (2006). Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabi. *Journal of Clinical Oncology* 24(21): 3394–3400.
- Strohbeck-Kuehner P, Skopp G & Mattern R (2008). Cannabis improves symptoms of ADHD. *Cannabinoids* 3(1): 1–3.
- Tafelski S, Häuser W & Schäfer M (2016). Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews. *Schmerz* 30(1): 14–24.
- Tolzin CJ (2017). Cannabis und Sucht. Vortrag MDK-Veranstaltung am 16.03.2017 in Dortmund.

- Volz MS, Siegmund B & Häuser W (2016). Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Gastroenterologie: Eine systematische Übersichtsarbeit. *Der Schmerz* 30(1): 37–46.
- Wade D, Collin C, Stott C & Duncombe P (2010). Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 16(6): 707–714.
- Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, Boulanger A, Esdaile JM et al. (2015). Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *The Journal of Pain* 16(12): 1233–1242.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 313(24): 2456–2473.
- Wurglics M & Ude C (2017). Cannabis in der Apotheke. Vortrag Landesapothekerkammer Hessen am 31.08.2017 in Kassel.

## **Abkürzungsverzeichnis**

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BTM-Rezept	Betäubungsmittelrezept
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
ca.	circa
CBC	Cannabichromen
CBD	Cannabidiol
CBN	Cannabinol
CINV	Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting
DAC	Deutscher Arzneimittelkodex
EMA	European Medicines Agency
EMA-C	Experimental Medicine in ADHD-Cannabinoids

etc.	et cetera
evtl.	eventuell
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Immundefizienz-Virus
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MS	Multiple Sklerose
NRF	Neues Rezepturformularium
RCT	Randomized controlled trial
SAPV	spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
StVO	Straßenverkehrsordnung
THC	Tetrahydrocannabinol
TK	Techniker Krankenkasse
u.U.	unter Umständen
v. a.	vor allem
z.T.	zum Teil

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Im Zusammenhang mit der Anwendung von medizinischem Cannabis genannte Indikationen und deren Bewertung	33
Abbildung 2	Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie nach Indikationen	62
Abbildung 3	Anteile der Anträge nach Indikation an entschiedenen Anträgen	63
Abbildung 4	Anteil der Cannabispräparate bei Anträgen auf Cannabistherapie	64
Abbildung 5	Genehmigungsquote bei Anträgen auf Erstattung einer Cannabistherapie	65
Abbildung 6	Gründe für Ablehnung der Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie	65
Abbildung 7	Genehmigungsquote bei Anträgen auf Erstattung einer Cannabistherapie mit Diagnose Schmerz	66
Abbildung 8	Gründe für Ablehnung der Anträge auf Erstattung einer Cannabistherapie mit Diagnose Schmerz in Prozent	67
Abbildung 9	Versicherte mit Cannabisverordnung nach Alter und Geschlecht (2017)	68
Abbildung 10	Cannabis verordnende Ärztegruppen in Prozent (2017)	69
Abbildung 11	Cannabisverordnungen nach Bundesländern (Wohnort) je 100.000 Versicherte (2017)	70
Abbildung 12	Rezept für eine Cannabisverordnung	72



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Importierbare Cannabissorten nach Herkunft und Importeur (Stand 10. Februar 2017) mit Gehalt an THC und CBD, bezogen jeweils auf die getrocknete Droge	20
Tabelle 2	Dosierung von Cannabisblüten, Cannabinoiden und Cannabisextrakt zur oralen Anwendung sowie zur Anwendung in der Mundhöhle	21
Tabelle 3	Wirkeintritt und -dauer bei inhalativer und oraler Cannabisanwendung	23
Tabelle 4	Nebenwirkungen bei medizinischem Cannabis für Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Spastizität	53
Tabelle 5	Kosten Cannabis-basierter Arzneimittel	61
Tabelle 6	Anzahl und Kosten der Cannabisverordnungen (2017)	63
Tabelle 7	Vergleich der Kosten von Cannabis-basierten Arzneimitteln und Opioiden	74