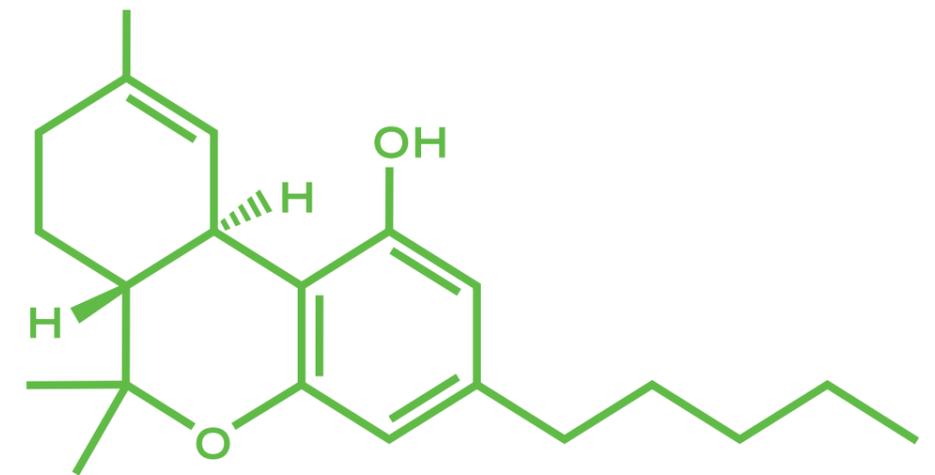


Therapie mit Cannabinoiden

Dronabinol als Rezeptursubstanz
in der Praxis

Informationen für Fachkreise
3. Auflage



THE HEALTH CONCEPT

Weitere Informationen für Fachkreise finden Sie unter www.thc-pharm.de.

Ärzte und Apotheker finden Hilfe zu folgenden Themenbereichen:
Bestellung, Herstellung und Lagerhaltung. Der Online-Rezepturkalkulator
unterstützt die Berechnung von Kapseln und Tropfen.

Für weitere Fragen stehen Ihnen unsere qualifizierten Mitarbeiter
unter der kostenfreien Hotline 0800 - 376 622 466 von Montag bis Freitag
zwischen 9.00 Uhr und 17.00 Uhr zur Verfügung.

Inhalt

Firmengeschichte	2
Wirkstoff	2
Indikationsgebiete	4
Pharmazeutische Informationen	8
Fallbeispiele	12
Informationen zur Verordnung	14
Informationen für Apotheker	16
Informationen für Ärzte	18

THC Pharm GmbH – The Health Concept

Die Firma THC Pharm GmbH leistet Pionierarbeit bei der Entwicklung von medikamentösen Therapieansätzen für schwerstkranke und multimorbide Patienten. Ein deutlicher Schwerpunkt liegt auf der Bereitstellung von cannabinoidhaltigen Rezeptursubstanzen für die Supportivtherapie in neurologischen und onkologischen Krankheitsbildern. Hierzu gehören vor allem auch sehr schwierige pädiatrische und palliative Patientenkollektive, die traditionell höchst unzureichend mit Fertigarzneimitteln versorgt werden. Darüber hinaus bietet die THC Pharm hochreine Referenzsubstanzen für die Analytik an und übernimmt Auftragsforschungsprojekte für die pharmazeutische Industrie.

Gegründet wurde die THC Pharm GmbH 1996 als Patienteninitiative, um eine dringend benötigte stabile und gut dosierbare Alternative zu der unkontrollierten und illegalen medizinischen Verwendung von Cannabisprodukten anzubieten. Heute gibt das GMP-zertifizierte Unternehmen den Wirkstoff Dronabinol oder Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) in höchster Reinheit an Apotheken und Unternehmen ab und setzt damit qualitative Standards. Bisher konnten rund 10.000 Patienten von der Substanz profitieren.

Bei der Verfahrensentwicklung nehmen nachhaltige und ökologische Gesichtspunkte einen hohen Stellenwert ein. Die THC Pharm versteht sich aber auch als Spezialist für die Prozessoptimierung bei der Herstellung pflanzlicher und synthetischer Ausgangsstoffe für internationale Kooperationspartner.

Cannabis als Medizin

Cannabis ist ein traditionelles Heilmittel, das schon vor 5.000 Jahren in der indischen, chinesischen und ayurvedischen Medizin eingesetzt wurde. In der westlichen Medizin fand Cannabis bis in das 20. Jahrhundert u.a. bei Schlafstörungen, Schmerzen und allen Arten von Muskelkrämpfen Anwendung. Gute Erfolge erzielte man auch bei der symptomatischen Behandlung von Tetanus.



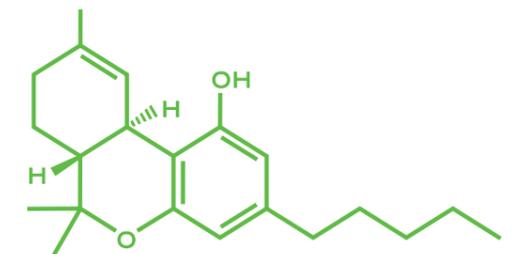
Heute können gezielt die einzelnen Wirkstoffe aus der Cannabispflanze extrahiert oder auch synthetisiert werden.

Weitere hochreine Substanzen stehen im Fokus unserer neuen Entwicklungen und werden auch eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten mit sich bringen.

Dronabinol als Rezepturарznei

Dronabinol, das Delta-9-Tetrahydrocannabinol, ist der Hauptwirkstoff der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*). Der Wirkstoff unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz und ist seit 1998 ohne festgelegte Indikation verschreibungsfähig.

Die variablen Applikationsmöglichkeiten der Rezepturарznei Dronabinol in Form von öligen Tropfen, Kapseln oder als Inhalationslösung ermöglichen den versorgenden Fachleuten eine auf den Patienten abgestimmte,



individuelle Dosierung. Hiervon profitieren besonders austherapierte Patienten aus der Palliativmedizin, Pädiatrie, Geriatrie, Onkologie und Neurologie.

In den USA ist der erfolgreiche Einsatz von Dronabinol als Fertigarznei möglich und dort etablierter Bestandteil der therapeutischen Anwendung.

Die Herstellung von Dronabinol-Arzneimitteln erfolgt in den DACH-Ländern in der Apotheke im Rahmen der Herstellungsvorschriften für Rezepturen. Bei der Bestellung von Dronabinol haben Apotheker/innen die Möglichkeit, zusätzlich zum Wirkstoff Dronabinol ein Rezepturset zur Herstellung von Kapseln oder Tropfen zu bestellen (genaue Informationen s. S. 16).

Indikationen und Symptome

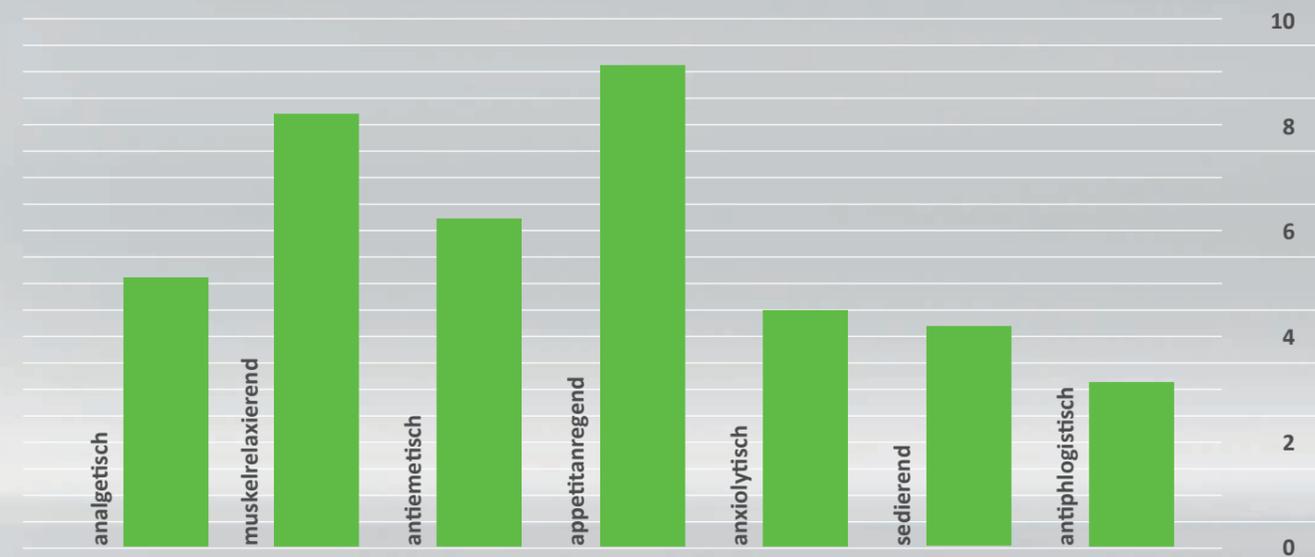
Dronabinol wird bei folgenden Symptomen eingesetzt:

- Kachexie
- Übelkeit und Erbrechen ^{1,2,3,4,5}
- Schmerz ^{6,7,8,9,10,11}
- Spastik ^{12,13,14,15,16,17}
- Tremor ¹⁸
- Appetitlosigkeit ^{19,20}
- Entzündung
- Juckreiz ^{21,22}
- Senkung des Augeninnendrucks

Dronabinol hat sich bei folgenden Indikationen bewährt:

- Tumorerkrankungen
- Multiple Sklerose
- Epilepsie
- Hyperaktivitäts-Syndrom
- Tourette-Syndrom
- Asthma
- Glaukom ^{23,24}
- Demenz

Durch das besondere Wirkprofil von Dronabinol finden Patienten Linderung bei beispielsweise Analgesie, Muskelrelaxation, Appetitsteigerung und Antiemesis. Vor allem für Patienten, bei denen andere Analgetika nicht den gewünschten Erfolg zeigen, hat sich der Einsatz von Dronabinol bewährt. Zudem wirkt Dronabinol synergistisch zu anderen Analgetika (insbesondere zu Opioiden) und reduziert gleichzeitig deren typische Nebenwirkungen.



Wirkeigenschaften von Dronabinol: Der Wert 10 steht für eine „sehr starke Wirkung“ (F. Grotenhermen, Cannabis und Cannabinoide, Verlag Hans Huber (2004))

Kachexie

Der Einsatz von Dronabinol hat sich insbesondere bei der Behandlung von Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei Aids, Tumorleiden oder bei geriatrischen Patienten sowie bei chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen (CINE) bewährt.

Das komplexe Ursachen- und Symptomgefüge macht eine Therapie der Kachexie schwierig. Eine Optimierung der Nahrungsaufnahme reicht in der Regel nicht aus, um den Gewichtsverlust aufzuhalten. Orale und parenterale Ernährung führen meist lediglich zu einer Erhöhung des Fettanteils, nicht aber des Körpereiwisses. Schon sehr lange weiß man um die appetitstimulierende Wirkung von Cannabis. Der appetitsteigernde Effekt von Dronabinol konnte auch in klinischen Studien der Phase II und III bei Krebs- und Aids-Patienten klar nachgewiesen werden.

Unter medizinischer Abwägung von Nutzen und Risiko ist Dronabinol den Cortikosteroiden und den Gestagenen in der Therapie von Kachexie überlegen. Dronabinol gilt hier unstrittig als „Mittel der Wahl“.

Schmerz

Die Entdeckung des Endocannabinoidsystems ermöglichte es, den Wirkmechanismus von Cannabinoiden in der Schmerztherapie wissenschaftlich zu erklären.

Das Endocannabinoidsystem hat einen positiven Einfluss auf das Schmerzgedächtnis, indem es einer Chronifizierung vorbeugt. Dronabinol bindet an die Endocannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 und dämpft die neuronale Überaktivität, moduliert die Schmerzwahrnehmung und wirkt neuroplastisch und neuroprotektiv. Die Interaktion zwischen dem Endo-

cannabinoid- und dem Endorphinsystem eröffnet Schmerzpatienten eine effiziente Kombinationsmöglichkeit von Dronabinol und Opiaten. Gute Erfolge erzielt man bei Schmerzpatienten mit neuropathischen Schmerzen, Tumorerkrankungen, bei Neuralgie, Parästhesie, Hyperalgesie, Migräne, Phantomschmerzen und Rückenschmerzen.

Schmerz ist ein multifaktorielles und multisymptomatisches Geschehen. Chronisch Schmerzranke bedürfen daher einer individuellen Therapie. Sowohl der pharmakologische Wirkmechanismus als auch das breite Wirkungsspektrum von Dronabinol kann bei Schmerzpatienten zusätzlich zur Standardtherapie eine sinnvolle Ergänzung darstellen. Bei manchen Patienten kann damit eine stark schmerzstillende Wirkung erzielt und nebenbei eine Minimierung der Opiatdosis und deren opiatinduzierten Nebenwirkungen erreicht werden.



Muskelpastiken und Tremor

Cannabinoide beeinflussen zentralmotorische Strukturen. Die therapeutische Wirkung basiert auf Wechselwirkungen mit glutamatergen, GABAergen und dopaminergen neuronalen Transmittersystemen.

In einer Reihe klinischer Studien konnte gezeigt werden, dass Dronabinol eine Vielzahl typischer und belastender Symptome reduziert, darunter Spastiken beim Einschlafen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Beinen bei Nacht, Tremor, Spastik bei nächtlichem Aufwachen und Kribbeln in Gesicht, Armen, Beinen und Rumpf.

Unter Muskelpastiken leiden Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen. Dronabinol wirkt bei Multipler

Sklerose und Querschnittsproblematik muskelrelaxierend, analgetisch und stimmungsaufhellend. Diese Patienten gewinnen durch die Therapie mit Dronabinol mehr Mobilität und Lebensqualität. Patienten berichten darüber hinaus über Verbesserung der Gehfähigkeit sowie der Blasen- und Darmfunktion.

Im Gegensatz zu den angewandten klassischen Therapeutika bei der Behandlung von Spastiken und Tremor besitzt Dronabinol ein deutlich schwächer ausgeprägtes Sedierungspotenzial.

Übelkeit und Erbrechen

In den letzten Jahren gab es deutliche Verbesserungen in der Behandlung von Chemotherapie-induzierter

Übelkeit und induziertem Erbrechen (CINE). Da nicht alle Patienten auf die klassischen Therapien mit 5-HT₃- und NK1-Antagonisten sowie auf die Steroid-Therapie ansprechen, schlagen verschiedene US-Richtlinien den Einsatz von Dronabinol vor.

Eine individuelle Dosisfindung ist bei der Behandlung von akut auftretendem CINE nicht möglich, so dass eine Initialdosis von 10 mg bis 25 mg für die vorbeugende Behandlung der Beschwerden empfohlen wird. Stärkere Nebenwirkungen sind bei dieser Art der Anwendung wahrscheinlich.

Dronabinol kann aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen Patienten helfen, die mit den klassischen Antiemetika keine Linderung ihrer Beschwerden erfahren.

Demenz

Demenzpatienten und ihre Angehörigen und Pflegenden profitieren durch Dronabinol von der Reduktion der nächtlichen Unruhezustände, Aggressivität, Verwirrheitszustände, Agitiertheit sowie eine Zunahme des Appetits.

Unter anderem wurde gezeigt, dass Cannabinoide über einen CB₁-vermittelten lysosomalen Mechanismus die beta-Amyloid-induzierte Apoptose von Neuronen verringern können.

Dronabinol bietet Patienten mit demenziellem Syndrom eine weitere Therapieoption.

Pharmazeutische Informationen zu Dronabinol



Dosierungsempfehlungen zur Anfangsdosis und Titration der 2,5 %igen Lösung (Appetitsteigerung, Spastik, chronischer Schmerz)

Anfangsdosis	niedrig	3 x 1 Tropfen (3 x 0,7 mg)/d
	hoch	2 x 2 Tropfen (4 x 0,7 mg)/d
Dosistitration	langsam	2 Tropfen (1,4 mg) zusätzlich alle 1-3 Tage je nach Verträglichkeit
	schnell	3 Tropfen (2,1 mg) zusätzlich alle 1-3 Tage je nach Verträglichkeit
Mittlere Wirkdosis	5-20 (-30) mg/d	

Substanz

Der Wirkstoff Dronabinol (THC) ist ein fast farbloses, bei Raumtemperatur festes Harz, welches sich an der Luft durch Oxidation rasch braun verfärbt. Daher wird es als Rezeptursubstanz in gasdichten Glasspritzen an den Handel abgegeben. In den Spritzen ist der Wirkstoff vor Oxidation geschützt und kann auch nach einer teilweisen Entnahme wieder luftdicht verschlossen werden. So besitzt Dronabinol eine Haltbarkeit von vier Jahren.

Applikationsformen

Dronabinol kann wie folgt verordnet werden:

- Ölige Lösung
- Kapseln
- Ethanolische Lösung zur Inhalation mit dem Volcano Medic

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die übliche Anfangsdosierung beträgt pro Tag 2,5 mg oral. Diese Dosis ruft in der Regel keine subjektiv wahrnehmbaren psychotropen Wirkungen hervor und wird zumeist gut vertragen. Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Dronabinol ist bei der Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit am höchsten. Wegen der öligen Konsistenz der Dronabinoltropfen ist die Einnahme mit Tee oder Wasser nicht empfehlenswert. Ölige Dronabinoltropfen sind nicht zur Inhalation geeignet.

Individuelle Dosisfindung: Die Einzeldosis von 2,5 mg oral (entsprechend 3-4 Tropfen der 2,5 %igen Lösung) wird 1- bis 3-mal pro Tag verabreicht. In Abhängigkeit von der Symptomatik ist die Dosis alle 2 bis 3 Tage langsam zu steigern, bis ein ausreichender therapeutischer Effekt erzielt wird.

Die Tagesdosis beträgt im Durchschnitt 15 mg, im Individualfall sind bis zu 50 mg und mehr möglich. Pädiatrische Patienten erhalten eine Tagesdosierung zwischen 0,1 und 0,25 mg/kg Körpergewicht. Die individuell ermittelte Dosis kann über Jahre beibehalten werden.

Bei der Inhalation erlaubt der rasche Wirkeintritt von ca. 10 Minuten eine schnelle Dosisfindung und ist deshalb auch für akute Beschwerden geeignet. Es wird eine initiale Dosis von 0,5 mg Dronabinol verwendet. Die Applikation erfolgt mittels Volcano Medic. Bei nicht ausreichender Wirkung kann die Inhalation im Abstand von 15 Minuten wiederholt werden. Die Tagesdosis beträgt im Durchschnitt 3 mg. Dabei ist eine Steigerung bis auf 10 mg Dronabinol und mehr möglich. Die Bioverfügbarkeit erhöht sich gegenüber der oralen Applikation um das 5-fache.

Indikation	Tagesdosis (mg) min-max	Ø typische Tagesdosis (mg)
Kachexie, Anorexie	5 - 20	5
Spastik, MS, Querschnitt	5 - 30	15
Schmerz	5 - 50	15
Übelkeit und Erbrechen	10 - 50	30
Bewegungsstörung	10 - 30	5



Pharmakodynamik

Nach oraler Applikation von Dronabinol setzt die Wirkung innerhalb von 30 bis 60 Minuten ein. Das Wirkungsmaximum liegt bei 2 bis 4 Stunden. Die appetitstimulierende Wirkung kann bis zu 24 Stunden anhalten. Es wird empfohlen, Dronabinol als ölige Tropfen oder Kapseln direkt vor einer Mahlzeit einzunehmen, da die Bioverfügbarkeit nüchtern am besten ist. Bei der inhalativen Applikation setzt die Wirkung schon nach 5 bis 10 Minuten ein, das Wirkmaximum liegt bei 15 bis 60 Minuten.

Pharmakokinetik

Dronabinol wird bei oraler Applikation fast vollständig resorbiert. Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit und des hepatischen First-Pass-Effektes liegt die Biover-

fügbarkeit aber nur bei ca. 10 bis 20 %. Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 97 %. Die Elimination ist durch Umverteilung zweiphasig mit einer primären Halbwertszeit von 4 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 25 bis 36 Stunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 10 l/kg. Dronabinolmetabolite werden über mehrere Wochen in geringen Mengen ausgeschieden und sind bei Urin- und Blutanalysen ebenso lange nachweisbar.

Dronabinol ist plazentagängig, epidemiologische Untersuchungen über Fruchtschädigungen bei Schwangeren liegen nicht vor. Dronabinol wird in der Muttermilch konzentriert und sollte daher auch in der Stillperiode nicht eingesetzt werden. Die Anwendung bei Kindern ist möglich, jedoch sind bisher nur wenige Daten verfügbar.

Toxikologie

Deutliche ZNS-Symptomatik wurde nach oraler Gabe von 0,4 mg/kg (28 mg/70 kg) beobachtet. Die orale LD50 (Maus) beträgt 482 mg/kg. Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Dronabinol das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann.

In der Regel kann davon ausgegangen werden, dass bei einer Dosierung von 2,5 mg oral keine oder nur minimale subjektiv wahrnehmbare psychotrope Wirkungen zu spüren sind. Leichte psychotrope Wirkungen sind im Bereich von 5 bis 10 mg möglich, die sich ab 10 mg verstärken können. Im Einzelfall können aber

auch 2,5 mg Dronabinol oral bereits eine psychotrope Symptomatik entfalten.

Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, gerötete Augen, Tachykardie oder orthostatische Dysregulation. Die meisten Nebenwirkungen können durch eine Dosisreduktion abgemildert werden. Nach wenigen Tagen des regelmäßigen Einsatzes kann die Dosis wieder langsam gesteigert werden. Die kardiovaskulären und psychotropen Effekte unterliegen der Toleranzentwicklung.

Psychotrope Effekte betreffen u.a. Stimmung, veränderte (Zeit-)Wahrnehmung, Erinnerung und Kognition. Diese können bei höheren Dosierungen an Stärke und Häufigkeit zunehmen. In seltenen Fällen treten Schwindel, Übelkeit und Erbrechen oder Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, paranoide Reaktionen oder Schläfrigkeit auf.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen können mit Amphetaminen, Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Benzodiazepinen, Ethanol, Opiaten oder Muskelrelaxantien auftreten. Psychopharmaka und Dronabinol sollten nur bei strenger Indikation gleichzeitig eingesetzt werden.

Suchtpotenzial

Dronabinol besitzt ein nur geringes Abhängigkeitspotenzial, das in der medizinischen Anwendung praktisch keine Bedeutung hat. Nach zwölfmonatiger Verabreichung an über tausend Patienten wurden keine Hinweise für Missbrauch oder Persönlichkeitsveränderungen gefunden.

Fallbeispiele

Kasuistik 1¹

Patient mit Plattenepithelcarcinom der Nase, weiblich, 56 Jahre

Diagnose: 06/01 Ablatio nasi u. Neck dissection rechts
 03/02 Lymphknotenexstirpation re. submandibulär
 05/02 einmalige Radiatio mit 1,8 Gy
 04/03 Ulzeration einer Lymphknotenmetastase des re. Kieferwinkels
 08/03 ossäre Metastasierung des Kiefergelenks

Symptomatik: chronische Schmerzen, Kachexie

Therapieergebnis nach der Einstellung auf Dronabinol: (2 x 5 mg/Tag)	Indikationen	ohne Dronabinol	mit Dronabinol
	Tumorschmerz	8 (VAS) *	3 (VAS) *
	Appetitlosigkeit	9 (VAS) *	2 (VAS) *
	Lebensqualität	2 **	7 **
	Gewicht	–	plus 3 kg **

*Vergleich der Therapieergebnisse mit und ohne Dronabinol, Visual Analog Scale (VAS)
 *Nach 14 Tagen **Nach 21 Tagen*

Kasuistik 2¹

Patient mit Querschnittslähmung, männlich, 27 Jahre

Diagnose: Verkehrsunfall mit Fraktur des 12. Brustwirbelkörpers und des 1. Lendenwirbelkörpers mit Paraplegie

Symptomatik: massive chronische Phantomschmerzen, reaktive Depression

Therapie ohne Dronabinol: Amitriptylin-Hydrochlorid 50 mg 1 x tägl., Venlafaxin 50 mg 2 x tägl., Buprenorphin als Depotpflaster, Baclofen 25 mg 2 x tägl., Flunitrazepam 1 mg 2 x tägl.

Therapieergebnis nach der Einstellung auf Dronabinol:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dronabinol 2,5 mg Kapseln, 3 x 2 Kapseln tägl. ■ Flunitrazepam kann von 2 auf 1 mg bei Bedarf gesenkt werden ■ Milderung der Schmerzsymptomatik ■ Antriebssteigerung ■ Rückgang der Krämpfe auf ein Mindestmaß ■ Massive Steigerung der Lebensqualität
--	---

Kasuistik 3¹

Patient mit Multiple Sklerose, männlich, 49 Jahre

Diagnose: Reaktive Depression, 1993 Multiple Sklerose

Symptomatik: schmerzhafte Spastik, epileptische Anfälle

Therapie ohne Dronabinol: Carbamazepin, Nabilon brachte keine Beschwerdeverbesserung, Oxycodonhydrochlorid brachte Obstipation und Libidoverlust

Therapieergebnis nach der Einstellung auf Dronabinol:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dronabinol 2,5 mg Kapseln, 3 - 4 x 1 Kapsel ■ Gabapentin ■ Durch das langsame Einschleichen mit Dronabinol konnte die schmerzhafte Spastik auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert werden, ohne dabei auf ein Opiat und seine Nebenwirkungen angewiesen zu sein
--	--

Kasuistik 4¹

Patient mit Tetraspastik, Hüftgelenkssubluxationen, männlich, 4 Jahre, 20 kg

Diagnose: Schwerstmehrfachbehinderung bei multiplen Fehlbildungen an Gehirn, Herz, Gefäßen, Gastrointestinaltrakt, therapieresistibles Krampfleiden, Patient ist tracheotomiert und PEG-versorgt

Symptomatik: ausgeprägte Tetraspastik, zum Teil auch einschießend, Schmerzen bei bds. Hüftgelenkssubluxation

Therapie ohne Dronabinol: Baclofen 4 x 10 mg, Tilidin/Naloxonret. 2 x 50 mg, Metamizol 4 x 250 mg, sowie weitere 15 Medikamente (Kardiaka, Antiepileptika, ...)

Therapieergebnis nach Einstellung auf Dronabinol	<ul style="list-style-type: none"> ■ Unter Einstellung auf 2 x 2 mg Dronabinol dtl. Absinken der Schmerzwerte, im Verlauf Absetzen von Baclofen möglich ■ im Verlauf von 5 Jahren unter stabiler Dronabinolmedikation (2 x 2,5 mg bei 27 kg im Alter von 9 Jahren) Reduktion des Opioids auf die Hälfte der Ausgangsdosis möglich ■ Verbessertes Nachtschlaf
---	---

Informationen zur Verordnung

Dronabinol ist ein therapeutisch eingesetztes Cannabinoid. Die Standardeinzeldosis beträgt 2,5 mg, 5 mg und 10 mg. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 15 mg (entspr. 450 mg/Monat), die i.d.R. unter der psychotropen Schwelle liegt.

Dronabinol unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz und muss auf Betäubungsmittelrezept verschrieben werden. Die Verschreibungshöchstmenge für 30 Tage beträgt 500 mg. Wird diese überschritten, ist das Rezept mit dem Buchstaben „A“ zu kennzeichnen.

Ziel einer Monotherapie mit Dronabinol ist es, eine Symptomlinderung für den Patienten zu erreichen. In Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Opiate) kann neben der eigentlichen Wirkung häufig auch eine Reduktion der Dosis und somit deren Nebenwirkungen (wie Obstipation, Nausea und Dysphorie) erreicht werden.

Straßenverkehr/Fahrtauglichkeit

Gemäß § 24a Abs. 2 StVG handelt derjenige ordnungswidrig, der unter der Wirkung von Betäubungsmitteln im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Von einer Wirkung wird von Gesetzes wegen ohne weiteres ausgegangen, wenn die Substanz im Blut nachgewiesen wird. Bei 1 ng/ml THC im Blut wird von einer die Fahrtüchtigkeit einschränkenden Wirkung ausgegangen (BVerfG vom 21.12.2004, 1 BvR 2652/03). Dies gilt nicht, wenn die Substanz aus einer bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt. Dann kommt es nur auf die tatsächlich eingeschränkte Fahrtauglichkeit an. Insgesamt wird zur Vorsicht geraten.

Dronabinol auf Reisen

Will der Patient in einen anderen Staat reisen, sollte er sich beim Konsulat oder der Botschaft des Reiselandes in Deutschland über die Rechtslage und notwendige Formalitäten informieren. Dazu empfiehlt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, eine beglaubigte Kopie der ärztlichen Verschreibung mit Angabe der Tagesdosis ständig bei sich zu führen.

Wenn der Patient für nicht mehr als 30 Tage in einen Schengen-Staat reisen will, reicht eine „Bescheinigung für das Mitführen von Betäubungsmitteln im Rahmen einer ärztlichen Behandlung“ nach Art. 75 des Schengener Durchführungsübereinkommens aus.

Kostenübernahme

Dronabinol ist verschreibungsfähig, d. h. der Arzt ist berechtigt, einem Patienten den als Betäubungsmittel eingestuftem Wirkstoff als Rezeptur zu verschreiben. Mit der Verschreibungsfähigkeit besteht jedoch keine grundsätzliche Verpflichtung der Krankenkasse zur Kostenübernahme. Entsprechend übernehmen Krankenkassen die Finanzierung der Therapie nicht immer.

Nach dem Beschluss des Bundesverfassungsgerichts (Az.: 1 BvR 347/98, 6.12.2005) muss die gesetzliche Krankenkasse die Therapie mit Dronabinol finanzieren, wenn:

- der Patient unter einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung leidet.
- eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht.
- eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

Für den Nachweis des Erfolgs der Therapie reichen ernsthafte Hinweise auf einen nicht ganz entfernt liegenden Heilungserfolg oder ein spürbar positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf im konkreten Einzelfall aus. In anderen Fällen empfiehlt es sich, eine Kostenübernahme-Erklärung der Krankenkasse zu erwirken.

Bei der Krankenkasse ist für den Einzelfall insbesondere anzuführen, dass:

- für die Medikation bei der vorliegenden Erkrankung bisherige wissenschaftliche Erkenntnisse für die Wirksamkeit von Dronabinol sprechen und Nebenwirkungen sich als tragbar erwiesen haben.
- aufgrund der Schwere der Erkrankung (lebensbedrohlich oder die Lebensqualität erheblich einschränkend) die Therapie unerlässlich ist.
- gegebenenfalls die Nebenwirkungen und Kosten einer anderen Therapie ungünstiger sind (z. B. durch Folgekosten für die Linderung von Nebenwirkungen der anderen Therapie) bzw. andere Therapien ungeeignet sind.

Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, für die eine etablierte Behandlungsmethode gegeben ist, sollte man sich ggf. auf den Umstand berufen, dass der Patient aus-therapiert ist und demgemäß eine Standardtherapie

nicht mehr zur Verfügung steht. Diese Begründung stellt eine Argumentation dar, die den Ansatz des Bundesverfassungsgerichts fortsetzt und dementsprechend eine rechtliche Anerkennung finden kann.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung und Wirksamkeit von Dronabinol nehmen ständig zu, so dass jeweils die aktuelle Studienlage einbezogen werden sollte.

Sollte die Krankenkasse die Kosten für Dronabinol nicht übernehmen, ist es möglich, die Kosten für die Therapie beim Finanzamt als außergewöhnliche Belastung gem. § 33 EStG steuerlich geltend zu machen². Bei behinderten Menschen kommt alternativ eine Entlastung durch den Pauschbetrag nach § 33b EStG in Betracht.

Informationen zur aktuellen Verschreibungssituation in Deutschland, Österreich und der Schweiz können Sie unter info@thc-pharm.de oder **+49 (0)69 - 63 80 99 - 0** anfordern.

Stand: September 2012

² Je nach Höhe des Gesamtbetrages der Einkünfte (gem. § 2 Abs. 3 EStG) sind 1 bis 7 % als zumutbare Belastung selbst zu tragen



Informationen für Apotheker

Die Rezeptursubstanz Dronabinol kann in folgende Applikationsformen gebracht werden:

- Ölige Lösung ■ Kapsel ■ Inhalat in ethanolische Lösung

Dronabinol Rezeptursubstanz

PZN Dronabinol Substanz

Dronabinol	PZN
1 g	0166812
500 mg	0167846
300 mg	0167964
250 mg	0167958
200 mg	0167970
150 mg	0167987
125 mg	0168082
100 mg	0168099



- Wirkstoff Dronabinol in bestellter Menge
- Identifikationskit DAC-konform (DC-Folie, 2 x Kapillarröhrchen im 10-µl-Eppendorfgefäß, 1 x Referenz 0,1 mg/ml Dronabinol in Methanol) inkl. THC-Schnelltest zur Identitätsprüfung
- Prüfprotokoll Schnelltest
- Verarbeitungshinweise Dronabinol
- Vorschrift zur Identitätsprüfung Dronabinol nach DAC
- Analysenzertifikat Dronabinol nach ApoBetrO§36

Rezepturset für Dronabinol

Zur Herstellung von öligen Tropfen nach NRF 22.8

PZN Rezepturset Tropfen
7684993

PZN Rezepturset Tropfen (stab.)
0299654

Zur Verlängerung der Haltbarkeit von Dronabinoltropfen



- Miglyol® 812 (50 ml, entspricht 47,25 g (Neutralöl), Dichte 0,945 g/ml)
- Tropfmontur bestehend aus 3 x Tropfeinsätzen (36 Tropfen/g; 33 Tropfen/ml)
- 3 kindersichere Verschlüsse (passend für Aponorm Medizinflasche DIN-18-Gewinde)
- 3 Aufkleber: „Flasche aufrecht lagern“ in Klarsichtbeutel
- Analysenzertifikat Miglyol®

Rezepturset für Dronabinol

Zur Herstellung von Kapseln nach NRF 22.7

PZN Rezepturset Kapseln
7685001



- Softisan® 378 (100 g, entspricht 105,26 ml, Dichte 0,95 g/ml)
- mind. 120 Kapseln Gr. 1
- Abgabegefäß (Kapseldose) mit Originalitätsverschluss und kindersicherem Deckel
- Analysenzertifikat Softisan®
- Analysenzertifikat Leerkapseln

Dosistabelle

für Dronabinol-Tropfen am Beispiel einer 2,5 %igen Lösung mit Tropfeinsatz aus dem Rezepturset von THC Pharm

250 mg Substanz in 10 ml bzw. 10 g Neutralöl

Anzahl Tropfen	36 Trp./g mg per Tropfen (masseorientiert)	33 Trp./ml mg per Tropfen (volumenorientiert)
1	0,69	0,76
2	1,39	1,52
3	2,08	2,27
4	2,78	3,03
5	3,47	3,79
6	4,17	4,55
7	4,86	5,30
8	5,56	6,06
9	6,25	6,82
10	6,94	7,58
11	7,64	8,33
12	8,33	9,09

Hinweise zur Verarbeitung finden Sie unter :

- www.thc-pharm.de
- Telefon 0800 - 376 622 466 oder +49 (0)69 - 63 80 99 - 0
- NRF 22.7 und 22.8.

Informationen für Ärzte

Beispielrezept Dronabinol Tropfen

Dosierungsempfehlungen zur Anfangsdosis und Titration der 2,5%igen Lösung

Anfangsdosis	Niedrig	3 x 1 Tropfen/d (entspricht ca. 0,7 mg Einzeldosis)
	Standard	2 x 3 bis 4 Tropfen/d (entspricht ca. 2,5 mg Einzeldosis)
Dosistitration	langsam	2 Tropfen (1,4 mg) zusätzlich alle 1-3 Tage je nach Verträglichkeit
	schnell	3 Tropfen (2,1 mg) zusätzlich alle 1-3 Tage je nach Verträglichkeit
Mittlere Wirkdosis		3 x 5 mg/d

Checkliste

zur Kostenübernahme von Dronabinol

- 1 Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung?
(Vermutliche Überlebenszeit unter drei Jahren)
- 2 Vorliegen einer vergleichbar schweren Erkrankung?
(Funktionsverlust eines wichtigen Organs o.ä.)
- 3 Keine Standardtherapie vorhanden?
- 4 Standardtherapie vorhanden, aber ungeeignet bzw. wirkungslos?
- 5 Sonstige Therapiealternativen nicht vorhanden, ungeeignet oder wirkungslos?
- 6 Indizien für spürbar positive Wirkung von Dronabinol auf den Krankheitsverlauf
- 7 Ausführliche Dokumentation von 1. – 6.
- 8 Kostenübernahme bei Kasse beantragt?

Impressum:

Verantwortlicher:
Christian Steup
THC Pharm GmbH
Offenbacher Landstraße 368 D
60599 Frankfurt am Main
Tel: +49 (0) 69 - 63 80 99 - 0
Fax: +49 (0) 69 - 63 80 99 - 24
info@thc-pharm.de
www.thc-pharm.de

Geschäftsführer:
Johanna Gerullis
Gerichtsstand:
Amtsgericht Frankfurt / Main
HRB: 43658
Bildnachweis:
S.13 Getty Images,
THC Pharm GmbH
Copyright: THC Pharm GmbH

Literatur:

- 11 Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, Baranowski V.: Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 2007 Mar;23(3):533-43.
 - 21 Zutt M, Hänssle H, Emmert S, Neumann C, Kretschmer L.: Dronabinol for supportive therapy in patients with malignant melanoma and liver metastases. *J Pain Symptom Manage.* 2006 May;57(5):423-7.
 - 31 Layeeque R, Siegel E, Kass R, Henry-Tillman RS, Colvert M, Mancino A, Klimberg VS.: Prevention of nausea and vomiting following breast surgery. *Am J Surg.* 2006 Jun;191(6):767-72.
 - 41 Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ.: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001 Jul 7;323(7303):16-21.
 - 51 Gonzalez-Rosales F, Walsh D.: Intractable nausea and vomiting due to gastrointestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol). *J Pain Symptom Manage.* 1997 Nov;14(5):311-4.
 - 61 Carter GT, Flanagan AM, Earleywine M, Abrams DI, Aggarwal SK, Grinspoon L.: Cannabis in palliative medicine: improving care and reducing opioid-related morbidity. *Am J Hosp Palliat Care.* 2011 Aug;28(5):297-303. Epub 2011 Mar 28.
 - 71 Lynch ME, Campbell F.: Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Nov;72(5):735-44. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x.
 - 81 Bestard JA, Toth CC.: An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2011 Jul-Aug;11(4):353-68. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00427.x. Epub 2010 Nov 18.
 - 91 Weber J, Schley M, Casutt M, Gerber H, Schuepfer G, Rukwied R, Schleizer W, Ueberall M, Konrad C.: Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey. *Anesthesiol Res Pract.* 2009;2009. pii: 827290. Epub 2009 Oct 25.
 - 101 Haroutiunian S, Rosen G, Shouval R, Davidson E.: Open-label, add-on study of tetrahydrocannabinol for chronic nonmalignant pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2008;22(3):213-7.
 - 111 Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN.: Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain.* 2008 Mar;9(3):254-64. Epub 2007 Dec 21.
 - 121 Petro DJ, Ellenberger C Jr.: Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol.* 1981 Aug-Sep;21(8-9 Suppl):4135-4165.
 - 131 Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A.: Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1990;240(1):1-4.
 - 141 Brenneisen R, Egli A, Elshohly MA, Henn V, Spiess Y.: The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996 Oct;34(10):446-52.
 - 151 Lorenz R.: A casuistic rationale for the treatment of spastic and myocloni in a childhood neurodegenerative disease: neuronal ceroid lipofuscinosis of the type Jansky-Bielschowsky. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002 Oct-Dec;23(5-6):387-90.
 - 161 Wisse J, Haydn T, Müller J, Brenneisen C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD.: Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol.* 2006 Oct;253(10):1337-41. Epub 2006 Sep 20.
 - 171 Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D.: A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 May;91(5):703-7.
 - 181 Clifford DB.: Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1983 Jun;13(6):669-71.
 - 191 Dejesus E, Rodwick BM, Bowers D, Cohen CJ, Pearce D.: Use of Dronabinol Improves Appetite and Reverses Weight Loss in HIV/AIDS-Infected Patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2007 Jun;6(2):95-100.
 - 201 Wilson MM, Philpot C, Morley JE.: Anorexia of aging in long term care: is dronabinol an effective appetite stimulant?—a pilot study. *J Nutr Health Aging.* 2007 Mar-Apr;11(2):195-8.
 - 211 Bergasa NV.: Treatment of the Pruritus of Cholestasis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2004 Dec;7(6):501-508.
 - 221 Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, Amaro R, Rodriguez MJ, Chase V, Jeffers L, Schiff E.: Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):2117-9.
 - 231 Plange N, Arend KO, Kaup M, Doehmen B, Adams H, Hendricks S, Cordes A, Huth J, Sponsele WE, Remky A.: Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):173-4. Epub 2006 Aug 31.
 - 241 Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ.: Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* 2006 Oct;15(5):349-53.
- Weiter aktuelle Studien finden Sie auf unter www.thc-pharm.de