

Informationsbroschüre

Cannabinoide

Therapie mit Cannabinoiden

Die Rezeptursubstanz Dronabinol in der Praxis

Informationen für Ärzte und Fachkreise

2. Auflage

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Wirkstoff..... | 3 |
| 2 | Pharmazeutische Angaben..... | 3 |
| 3 | Anwendungsgebiete | 4 |
| 4 | Studienlage..... | 5 |
| 4.1 | Muskelspastik und Tremor | 6 |
| 4.2 | Übelkeit und Erbrechen..... | 6 |
| 4.3 | Schmerz..... | 6 |
| 4.4 | Anorexie und Kachexie | 7 |
| 4.5 | Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson | 7 |
| 5 | Dosierung, Art und Dauer der Anwendung | 8 |
| 6 | Klinische Angaben | 9 |
| 6.1 | Pharmakokinetik..... | 9 |
| 6.2 | Rezeptoren- und Cannabinoidsystem | 10 |
| 6.3 | Schwangerschaft und Stillzeit | 10 |
| 6.4 | Nebenwirkungen | 10 |
| 6.5 | Wechselwirkungen | 11 |
| 6.6 | Kontraindikationen | 11 |
| 6.7 | Toxikologie..... | 11 |
| 6.8 | Vorsichtsmassnahmen und Warnhinweise für die Anwendung..... | 11 |
| 7 | Fallbeispiele..... | 13 |
| 7.1 | Erstes Fallbeispiel | 13 |
| 7.2 | Zweites Fallbeispiel..... | 13 |
| 7.3 | Drittes Fallbeispiel..... | 14 |
| 7.4 | Viertes Fallbeispiel | 14 |
| 7.5 | Fünftes Fallbeispiel | 15 |
| 8 | Weitere Informationen..... | 15 |
| 8.1 | Rückerstattung Kasse | 15 |
| 8.2 | Beantragung Ausnahmegewilligung..... | 15 |
| 8.3 | Vom Rezept zur Magistralrezeptur beim Patienten | 15 |

1 Wirkstoff

Bezeichnung

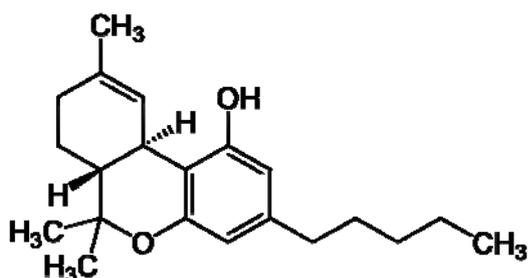
Dronabinol (INN)

(-) trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

Summenformel: $C_{21}H_{30}O_2$

Molekulargewicht: 314.468g

Strukturformel:



Der Wirkstoff Dronabinol (THC) ist ein fast farbloses, bei Raumtemperatur festes Harz, welches sich an der Luft durch Oxidation rasch braun verfärbt.

Hänseler vertreibt ausschliesslich vollsynthetisch hergestelltes Dronabinol. Als Ausgangsstoff bei der synthetischen Herstellung wird Cannabidiol (CBD) verwendet, welches aus Orangenschalen gewonnen wird.

2 Pharmazeutische Angaben

- Ölige Dronabinol-Tropfen 2,5 %, NRF 22.8. als Magistralrezeptur.
- Ein Tropfen entspricht 0.5 – 0.6mg Dronabinol.
- Die Lösung wird in Flaschen mit integriertem Tropfer und kindersicherem Verschluss abgefüllt.
- Haltbarkeit: 26 Wochen ab Herstellungsdatum.

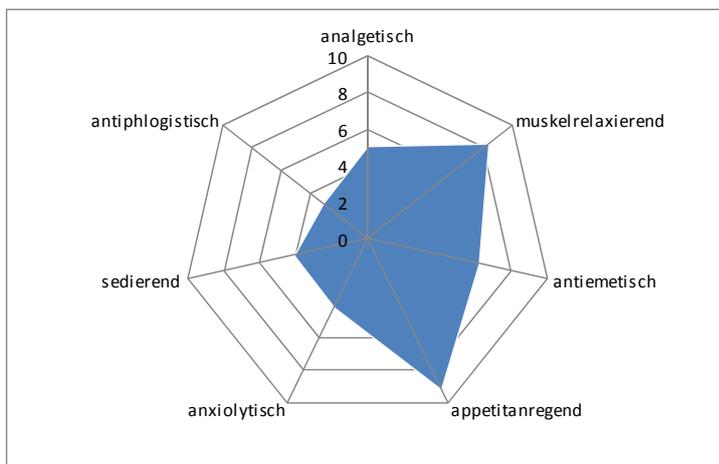
Erhältlich in folgenden Grössen:

| Packungsgrösse [g] | Dronabinol [mg] | Behandlungs-Dauer [10mg/Tag] | Behandlungs-Dauer [20mg/Tag] | Behandlungs-Dauer [30mg/Tag] |
|--------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 10 | 250 | 25 Tage | 12 Tage | 8 Tage |
| 20 | 500 | 50 Tage | 25 Tage | 16 Tage |
| 40 | 1000 | | 50 Tage | 33 Tage |
| 80 | 2000 | | | Bei höheren Dosierungen |

3 Anwendungsgebiete

Der Einsatz von Dronabinol eignet sich vor allem

- bei Patienten, bei denen andere Analgetika nicht den gewünschten Erfolg zeigen oder nicht vertragen werden,
- bei Patienten, die von dem breiten Wirkprofil (Analgesie, Antiemesis, Muskelrelaxation, Appetitsteigerung, Stimmungsaufhellung) von Dronabinol profitieren, wie in der Palliativmedizin, Onkologie, bei Multipler Sklerose und bei Rückenmarksverletzungen.
- als synergistische Substanz zu anderen Analgetika, insbesondere Opioiden, und einer dadurch verbesserten Analgesie bei reduzierten Nebenwirkungen.
- bei neuropathischen Schmerzen, bei denen übliche Schmerzmittel unzureichend wirken.



Grafik 1: Wirkeigenschaften von Dronabinol in Anlehnung an Grotenhermen¹

Grafik 1 gibt einen Überblick über die einzelnen Wirkeigenschaften von Dronabinol, wobei der Wert 0 für „keine Wirkung“ steht und 10 für „sehr starke Wirkung“.

¹ Vgl.: Grotenhermen et al (2004), „Cannabis und Cannabinoide“.

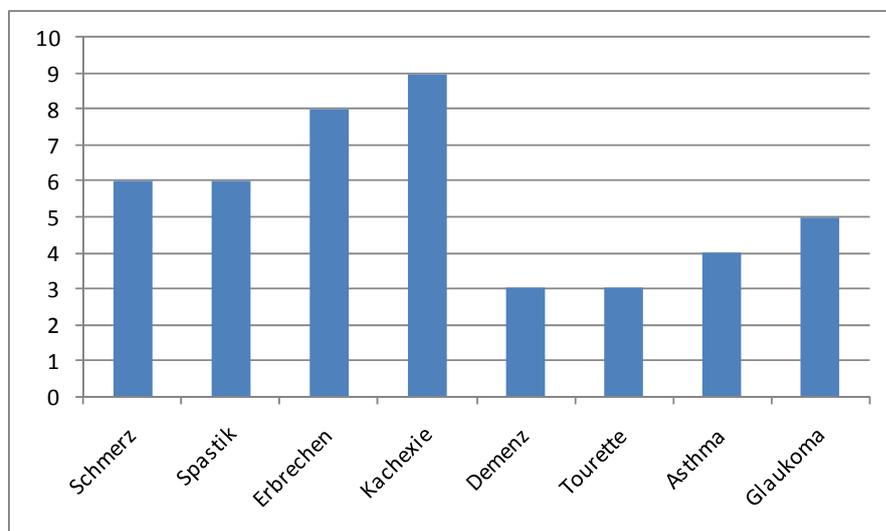
4 Studienlage

Durch klinische Studien belegt (Evidenzlevel Ia oder Ib)

- Übelkeit und Erbrechen insbesondere bei Patienten unter Chemotherapie
- Kachexie und Appetitverlust bei HIV- und Krebspatienten
- Spastik und neuropathischer Schmerz bei Multipler Sklerose
- Spastische Blasenstörung bei Multipler Sklerose oder Querschnitt
- Tourette-Syndrom
- Neuropathische Schmerzen bei HIV/AIDS
- Glaukom
- Schmerzen bei Rheumatoider Arthritis

Durch nicht-randomisierte Studien (Evidenzlevel II), deskriptive Studien (Evidenzlevel III) oder durch Erfahrungsberichte (Evidenzlevel IV) belegt

- M. Alzheimer (II)
- M. Parkinson (II)
- Wachstumshemmung bei Glioblastomen (II)
- Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen (IV)
- Chronischer Schmerz (IV)
- Neuropathische Schmerzen (nicht MS- oder HIV-assoziiert) (III; IV)
- Epilepsie (IV)



Grafik 2 Studienlage der einzelnen Indikationen nach "niedriger" (< 3), "mittlerer" (3-6) und "hoher Evidenz" (>6)

Zahlreiche Veröffentlichungen in der Fachliteratur belegen sowohl die positive Wirkung von Dronabinol bei verschiedenen Krankheitsbildern als auch seine niedrige Toxizität. Grafik 2 gibt einen Überblick über die Anzahl von Studien zu den verschiedenen Indikationen.

Damit Sie sich einen Überblick über die aktuelle Studienlage verschaffen können, besuchen sie unsere Webseite www.dronabinol.ch oder fordern Sie bei uns die entsprechende Broschüre an.

4.1 Muskelspastik und Tremor

Dronabinol wirkt bei Patienten mit MS und Querschnittsproblematik muskelrelaxierend, analgetisch und stimmungsaufhellend. Diese Patienten gewinnen durch die Therapie mit Dronabinol mehr Mobilität und Lebensqualität. Patienten berichten darüber hinaus über günstige Wirkungen auf die Gehfähigkeit, Blasen- und Darmfunktion.

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 nächtlichen Aufwachen, Kribbeln im Gesicht, Armen, Beinen und Rumpf.

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

Unter Muskelspastiken leiden Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen. Sowohl der pharmakologische Wirkmechanismus als auch das breite Wirkspektrum von Dronabinol bietet Patienten mit Spastiken eine weitere Therapieoption.

4.2 Übelkeit und Erbrechen

Trotz guter Erfolge der medikamentösen Therapie mit klassischen Antiemetika der neuesten Generation gibt es immer wieder Patienten, die auf keines dieser Medikamente ansprechen. Mit Dronabinol kann diesen Patienten oftmals geholfen werden.

Mittlerweile sind die Wirkmechanismen für Dronabinol in der Antiemesis zumindest teilweise verstanden. So finden sich in den zentralen Strukturen, die für die Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen zuständig sind, zahlreiche Cannabinoidrezeptoren. In Tierversuchen hemmten zudem Cannabinoid-Agonisten die Aktivierung von 5-HT₃-Rezeptoren. Dronabinol besetzt andere Angriffspunkte als Serotoninantagonisten oder Kortikosteroide, die für die Antiemesis relevant sein können. Aufgrund dieser unterschiedlichen Wirkmechanismen kann Dronabinol Patienten, die mit den klassischen Antiemetika keine Linderung ihrer Beschwerden erfahren, helfen.

4.3 Schmerz

Schmerz ist ein multifaktorielles und –symptomatisches Geschehen. Chronisch Schmerzkranken bedürfen einer individuellen Therapie.

Nicht allen Patienten kann mit den klassischen Möglichkeiten der Schmerztherapie ausreichend geholfen werden; für sie stellt Dronabinol eine echte Alternative dar. Sowohl der pharmakologische Wirkmechanismus als auch das breite Wirkspektrum machen Dronabinol zu einer hochinteressanten Substanz.

Die Entdeckung von endogenen Cannabinoiden (Anandamide) als dem zweiten relevanten körpereigenen Antichronifizierungssystem neben dem Opioidsystem eröffnet der Schmerztherapie neue Aspekte. Das Endocannabinoidsystem ist eng mit dem Angstzentrum verbunden, und Endocannabinoide spielen eine massgebliche Rolle bei der Löschung des Schmerzgedächtnisses. Mit Dronabinol können diese wertvollen körpereigenen Antichronifizierungsmechanismen aktiviert werden.

Das Cannabinoidsystem hat eine endogene Schutzfunktion. Die Cannabinoidrezeptoren befinden sich auf den verschiedensten Schaltstellen der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung. Mit Dronabinol steht somit eine potente analgetische Substanz zur Verfügung, mit der diese endogenen Mechanismen aktiviert werden können. Wie auch Opiode, übt Dronabinol über auf- und absteigende Schmerzbahnen analgetische Effekte aus, die aber über unterschiedliche Rezeptoren (CB1- und CB2-Rezeptoren) vermittelt werden. Dronabinol dämpft die neuronale Überaktivität, moduliert die Schmerzübertragung und hat somit eine wichtige neuroplastische und neuroprotektive Funktion. Die Interaktion mit dem Opioidsystem eröffnet darüber hinaus die Grundlage für die wirkungsvolle Kombination Dronabinol und Opioid. Durch die Besetzung unterschiedlicher Rezeptoren kann mit Dronabinol eine synergistische Wirksamkeit und somit eine stärkere Schmerzlinderung bei gleichzeitig möglicher Reduktion der Opioiddosis erreicht werden. Dies ist insbesondere interessant für Patienten, die unter starken opioidbedingten Nebenwirkungen leiden, zumal Dronabinol nicht atemdepressiv wirkt.

4.4 Anorexie und Kachexie

Bewährt ist Dronabinol für die Behandlung von Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei AIDS, Übelkeit und Erbrechen bei Krebs-Chemotherapie sowie bei geriatrischen Patienten.

Da häufig ein komplexes Ursachen- und Symptomgefüge den Hintergrund einer Kachexie bilden, ist ihre erfolgreiche Therapie nicht einfach. Eine Optimierung der Nahrungsaufnahme reicht in der Regel nicht aus, um den Gewichtsverlust aufzuhalten. Orale und parenterale Ernährung erhöhen meist lediglich den Fettanteil, nicht aber den Anteil des körpereigenen Eiweißes. Die Erfahrungsmedizin kennt schon lange die appetitstimulierende Wirkung von Cannabis. Der appetitsteigernde Effekt von Dronabinol konnte in klinischen Studien der Phase II und III bei Krebs- und AIDS-Patienten nachgewiesen werden.

4.5 Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson

Demenzpatienten und ihren Angehörige und Pflegenden profitieren durch Dronabinol von der Reduktion der nächtlichen Unruhezustände, Aggressivität, Verwirrheitszustände, Agitiertheit sowie eine Zunahme des Appetits. Cannabinoide haben eine neuroprotektive Wirkung.

Unter anderem wurde gezeigt, dass Cannabinoide über einen CB1 vermittelten lysosomalen Mechanismus die beta-Amyloid-induzierte Apoptose von Neuronen verringern können. (J. Noonan et al., J. Biol. Chem. 285, 38543 (2010))

Eine computergestützte Modellierung der THCAChE- Interaktion deckte auf, dass THC an die periphere anionische Seite von AChE bindet, die kritische Region, die an der Amyloidbildung beteiligt ist.“ (Eubanks LM et.al 2006). Dronabinol bietet Patienten mit dementiellen Syndrom eine weitere Therapieoption.

Die Behandlung von Patienten mit der Alzheimer-Krankheit beschränkt sich im Wesentlichen auf medikamentöse Therapien. Die Einnahme von Antidementiva wie Memantine, Donepezil oder Galantamin ist häufig von Übelkeit, Erbrechen, Unruhe und Kopfschmerzen begleitet. Nebenwirkungen der ebenfalls verordneten Antidepressiva und Neuroleptika sind beispielsweise Müdigkeit, Blutdruckabfall, Appetitlosigkeit und Schwindelgefühl.

Derzeit ist jedoch lediglich eine kurzfristige Linderung der Symptome zu erreichen. Bereits nach kurzer Zeit fallen die Patienten wieder in die Ausgangssituation zurück. Speziell die Verwirrtheit und damit einhergehende Appetitlosigkeit können nicht zufrieden stellend behandelt werden.

5 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die übliche Anfangsdosis beträgt 2,5 mg oral. Diese Dosis ruft in der Regel keine subjektiv wahrnehmbaren psychotropen Wirkungen hervor und wird zumeist gut vertragen. Danach ist in Abhängigkeit von der Symptomatik die Dosis zu steigern, bis ein ausreichender therapeutischer Effekt erzielt wird.

Die Tropfen sollten auf einem Stück Brot oder Butterkeks eingenommen werden; wegen der öligen Konsistenz der Dronabinol Tropfen ist die Einnahme mit Tee oder Wasser nicht empfehlenswert.

Die Tagesdosis wird in der Regel auf zwei bis drei Dosen verteilt. In der antiemetischen Therapie sollten Tagesdosen bis max. 90mg/m² Körperoberfläche (KOF), verteilt auf 6 Einzelgaben, keinesfalls überschritten werden. Um unerwünschte Wirkungen möglichst zu vermeiden, empfiehlt sich je nach Indikation und Wirkung die individuelle einschleichende Dosistitration gegebenenfalls auch über einen längeren Zeitraum.

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Dronabinol ist auf nüchternen Magen am besten. Deshalb sollten Patienten Dronabinol unmittelbar vor einer Mahlzeit einnehmen

Tab. 1 Dosierungsempfehlungen zur Anfangsdosis und Titration

| Appetitsteigerung, Spastik, chronischer Schmerz | | |
|--|-----------|---|
| Anfangsdosis | - niedrig | 3 x 1 Tr. (3 x 0.55mg)/d |
| | - hoch | 2 x 2 Tr. (4 x 0.55mg)/d |
| Dosistitration | - langsam | 2 Tr. (1.1mg) zusätzlich alle 1-3 Tage je nach Verträglichkeit |
| | - schnell | 3 Tr. (1.7mg) zusätzlich alle 1-3 Tage je nach Verträglichkeit |
| Mittlere Wirkdosis | | 5-20 (-30) mg/d |

| Chemotherapie-induzierte Nausea/Emesis | |
|---|---|
| Beginn | 5-10mg (Obergrenze 5-7 mg/m² KOF*) 2-3 h vor Chemotherapie sowie alle 4-6h (3-4 Dosen) über 24h |
| Dosistitration | Schrittweise steigern auf maximale Einzeldosen von 10-15 mg/m² KOF* |
| Mittlere Wirkdosis | 30 mg/m² KOF* täglich |
| Max. Tagesdosis | 90 mg/m² KOF* täglich |

*KOF Berechnung z.B. unter <http://www.cato.eu/body-surface-area.html>

Die meisten Fälle unzureichender Wirkung ergeben sich, wenn versäumt wird, die Dosis rechtzeitig anzupassen.

Tab. 2 Berechnungstabelle Dronabinol-Tropfen 2.5%: Tägliche Gesamtdosis

| Anzahl Tropfen | mg Dronabinol | Tägliche Gesamtdosis [mg] bei Einnahme 3x täglich |
|----------------|---------------|--|
| 1 | 0.55 | 1.65 |
| 2 | 1.10 | 3.30 |
| 3 | 1.65 | 4.95 |
| 4 | 2.20 | 6.60 |
| 5 | 2.75 | 8.25 |
| 6 | 3.30 | 9.90 |
| 7 | 3.85 | 11.55 |
| 8 | 4.40 | 13.20 |
| 9 | 4.95 | 14.85 |
| 10 | 5.50 | 16.50 |
| 11 | 6.05 | 18.15 |
| 12 | 6.60 | 19.80 |

6 Klinische Angaben

6.1 Pharmakokinetik

| | |
|------------------------|---|
| Orale Bioverfügbarkeit | ca. 10-20% |
| Wirkungseintritt | Nach oraler Applikation nach 0.5–1h |
| Wirkungsmaximum | 2-4h |
| Psychotrope Effekte | Während 4-6h, appetitstimulierender Effekt bis 2h |
| Wirkdauer | Bis zu 8h, selten bis 12h und länger |

Der Wirkstoff wird nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert, unterliegt jedoch einem First-Pass-Effekt. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 10 bis 20%. Nach hepatischer Metabolisierung (mikrosomale Hydroxylierung und Oxidation) werden die Metaboliten zu 65-80% biliär und über die Fäzes ausgeschieden. Die renale Ausscheidung beträgt nur 20-35%.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 97%. Die Elimination findet in zwei Phasen statt, mit einer primären Halbwertszeit von 4 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 25 bis 36 Stunden.

Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens (10L/kg) werden Dronabinol und seine Metaboliten über mehrere Wochen in geringen Mengen ausgeschieden und sind bei Urin- und Blutanalysen ebenso lange nachweisbar.

6.2 Rezeptoren- und Cannabinoidsystem

Dronabinol wirkt agonistisch an mindestens zwei Cannabinoid-Rezeptoren (CB-Rezeptoren), die Bestandteil des Endocannabinoid-Systems sind. Diese CB1- und CB2-Rezeptoren werden von körpereigenen Liganden (Endocannabinoiden) aktiviert, aber auch von Dronabinol (THC). Die CB1-Rezeptoren sind vorwiegend im zentralen und peripheren Nervensystem lokalisiert und modulieren dort die Ausschüttung von Neurotransmittern. CB1-Rezeptoren finden sich in den Basalganglien und dem mesolimbischen dopaminergen System, wo sie Schmerzverarbeitung, Appetitsteigerung, Belohnungsgefühl und Neuroprotektion vermitteln; im Kleinhirn sind sie an der Koordination der Bewegungen beteiligt, im Nucleus tractus solitarius an Erbrechen und Übelkeit, in Hippocampus und Amygdalae bei der Konditionierung, der emotionalen Koppelung, an Angst und Gedächtniskonsolidierung. Im Hypothalamus steuern sie neuroendokrine Funktionen mit und im Rückenmark modulieren sie nozizeptive Neurone im Tractus spinothalamicus.

CB2-Rezeptoren finden sich vor allem in der Mikroglia, die bei entzündlichen und degenerativen ZNS-Erkrankungen eine Rolle spielt. Wichtige Zielzellen der CB2-Rezeptoren finden sich im peripheren Gewebe im Immunsystem, wo sie proinflammatorische Zytokine herunter und antiinflammatorische Zytokine hochregulieren. Weitere Zellgewebe und -Zellen für CB1-Rezeptoren wurden nachgewiesen.

Die agonistische Wirkung von Dronabinol an den CB1-Rezeptoren führt aufgrund ihrer Verteilung in verschiedenen Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems beispielsweise zur Analgesie, Entspannung und zu Glücksgefühl.

Der CB1-Rezeptor lässt sich pharmakologisch hemmen, beispielsweise durch Rimonabant, einem Wirkstoff, der zur Behandlung von Adipositas eingesetzt wurde.

Die Funktionen der Cannabinoid-Rezeptoren unterscheiden sich von denen der Opiat-Rezeptoren, so dass durch Agonisierung beider Rezeptorklassen synergistische Effekte eintreten können.

Quellen:

Pertwee RG. Pharmacological and therapeutic targets for Δ^9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Euphytica* 140:1-2, 73-82. DOI: 10.1007/s1

The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes (Lond)* 2006 Apr; 30 Suppl 1:S13-8 (ISSN: 0307-0565) Pertwee RG

6.3 Schwangerschaft und Stillzeit

Dronabinol ist plazentagängig. Epidemiologische Untersuchungen über Fruchtschädigungen bei Schwangeren liegen nicht vor.

Bei Kindern sind nur wenige Daten verfügbar. Dronabinol wird in der Muttermilch konzentriert, und sollte daher auch in der Stillperiode nicht eingesetzt werden.

6.4 Nebenwirkungen

Akute körperliche Nebenwirkungen sind Tachykardie, Mundtrockenheit und gerötete Augen.

Die Effekte auf den Blutdruck sind individuell unterschiedlich, meistens kommt es zu orthostatischer Dysregulation.

Andere Effekte von Dronabinol betreffen vor allem Appetit, Stimmung, veränderte (Zeit-) Wahrnehmung, die Erinnerung und die Kognition.

Es wirkt sedierend, kann Hypothermie induzieren und in seltenen Fällen treten Schwindel, Übelkeit und Erbrechen oder Verwirrtheit, Euphorie, Halluzinationen, paranoide Reaktionen oder Schläfrigkeit auf.

Diese dosisabhängigen Wirkungen können bei höheren Dosierungen an Stärke und Häufigkeit zunehmen.

Die meisten unerwünschten Nebeneffekte verschwinden nach wenigen Tagen regelmässiger Anwendung.

Toleranz bzw. Tachyphylaxie entwickeln sich u. a. auf kardiovaskuläre und subjektive Effekte, während andere Wirkungen, wie die Anregung des Appetits, keinen Toleranzeffekten unterliegen.

6.5 Wechselwirkungen

Die Wirkungsverstärkung der Analgesie durch Opiate kann erwünscht sein und lässt sich therapeutisch verwenden, um die Opiatdosis zu reduzieren.

Wird Dronabinol mit Dopamin-Antagonisten, namentlich Phenothiazinen kombiniert, kann es zur additiven oder synergistischen Wirkverstärkung kommen. Therapierefraktäre chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen liessen sich durch die Kombination beherrschen, bei reduzierten Dronabinol-Nebenwirkungen. Dennoch sind auch hier mögliche unerwünschte Wechselwirkungen zu beachten, wie verstärkte Depression oder psychomotorische Symptome. Weiterhin können Wechselwirkungen mit Amphetaminen, Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Benzodiazepinen, Ethanol, Opiaten (diese teilweise erwünscht) oder Muskelrelaxanzien auftreten. Medikamente mit Metabolisierung über CYP2C können auf die Wirkspiegel von Dronabinol einen Einfluss haben.

Psychopharmaka und Dronabinol sollten nur bei strenger Indikation gleichzeitig eingesetzt werden.

6.6 Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Dronabinol (selten)
- Psychiatrische Erkrankungen (auch anamnetisch) wie Psychosen (Schizophrenie), Panikattacken und Angststörungen
- Der Einsatz bei endogenen Depressionen oder bipolaren Störungen ist nicht zu empfehlen, da es zur Exazerbation kommen kann.
- Manifeste koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzinfarkt
- Unzureichend behandelter Bluthochdruck
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Alter < 18 Jahre

6.7 Toxikologie

Eine deutliche ZNS-Symptomatik wurde nach oraler Gabe von 0,4 mg/kg (28mg/70 kg) beobachtet.

Die LD50 ist nicht bekannt, wird aber auf ca. 40 mg/kg KG (2800 mg/70 kg) Dronabinol i.v. geschätzt.

Auch bei bestimmungsgemäsem 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. Mit deutlichen psychotropen Wirkungen ist im Bereich von 10 mg und darüber zu rechnen, mit leichten psychotropen Wirkungen im Bereich von 5 bis 10 mg. Im Einzelfall können auch 2,5 mg Dronabinol oral bereits eine psychotrope Symptomatik entfalten.

6.8 Vorsichtsmassnahmen und Warnhinweise für die Anwendung

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren!

Dronabinol hat ein geringes Abhängigkeitspotenzial, das jedoch bei medizinischer Verwendung praktisch bedeutungslos ist. Bei oraler Einnahme ist die euphorisierende Wirkung als gering einzustufen.

Dronabinol hat Auswirkungen auf die Reaktionsfähigkeit und Fahrtüchtigkeit. Vor allem während der Dosisfindung und bei jeder Dosiserhöhung ist vom Führen eines Kraftfahrzeugs abzusehen. Die Wirkung kann noch 12 Stunden nach Einnahme anhalten, sodass zur Vorsicht zu raten ist. Die Fahrtauglichkeit ist ab etwa 1 ng/ml THC im Blut eingeschränkt. Auf gleichzeitigen Konsum von Alkohol ist auf jeden Fall zu verzichten (null Promille bei Patienten mit beeinträchtigenden Arzneimitteln).

Zu Beginn der Therapie muss der Patient klar darauf hingewiesen werden, dass er mindestens für die Dauer der Halbwertszeit eine Fahrpause einlegen muss, und bei Wiedervorstellung sollten Fahrunsicherheiten erfragt werden. Jeder Teilnehmer am Strassenverkehr ist selbst dafür verantwortlich, andere Verkehrsteilnehmer nicht zu gefährden, und es ist strafbar, ein Fahrzeug zu führen, wenn der Fahrer aufgrund der Einnahme eines Arzneimittels das Fahrzeug nicht mehr sicher beherrscht.

Vor einer Reise ins Ausland sollten sich die Patienten beim Konsulat oder der Botschaft kundig machen, wie die Rechtslage ist und welche Formalitäten notwendig sind. Empfehlenswert ist es, eine beglaubigte Kopie der ärztlichen Verordnung sowie die Dosis mit sich zu führen.

¹ Von Herrath D, Thimme W (Hrsg.) Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit im Strassenverkehr. Der Arzneimittelbrief Nr. 12 Dezember 2009.

7 Fallbeispiele

7.1 Erstes Fallbeispiel

Behandelnder Arzt: Dr. Kurt Blaas, Wien

| | |
|---|---|
| Kasuistik: | Multiple Sklerose |
| Patient: | männlich, Jahrgang 1956 |
| Symptomatik: | schmerzhafte Spastik, epileptische Anfälle. |
| Diagnose: | Reaktive Depression, 1993 Multiple Sklerose |
| Therapie ohne Dronabinol: | Carbamazepin, Nabilon brachte keine Beschwerdeverbesserung, Oxycodonhydrochlorid bewirkte Obstipation und Libidoverlust |
| Therapieergebnis nach Einstellung auf Dronabinol: | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2.5% Dronabinol-Lösung, 3 x 5 Tropfen/Tag (8.25mg) ▪ 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. |

7.2 Zweites Fallbeispiel

Behandelnde Ärztin: Dr. Silvia Mieke, Frankfurt

| Kasuistik: | Plattenepithelcarcinom der Nase | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|--------------|-----------------|----------------|--------------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|----------------|------|------|---------|--------------|--|
| Patient: | weiblich, Jahrgang 1949 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diagnose: | 06/01 | Ablatio nasi u. Neck dissection rechts | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 03/02 | Lymphknotenexstirpation rechts submandibulär | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 05/02 | einmalige Radiatio mit 1,8 Gy | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 04/03 | Ulzeration eine Lyphknotenmetastase des rechten Kieferwinkels | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 08/03 | össäre Metastasierung des Kiefergelenks | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Symptomatik | chronische Schmerzen, Kachexie | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Therapieergebnis nach der Einstellung auf Dronabinol | Dosierung: 2 x 5mg/Tag <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Indikationen</th> <th style="width: 35%;">ohne Dronabinol</th> <th style="width: 35%;">mit Dronabinol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tumorschmerz</td> <td>8 (VAS) *</td> <td>3 (VAS) *</td> </tr> <tr> <td>Appetitlosigkeit</td> <td>9 (VAS) *</td> <td>2 (VAS) *</td> </tr> <tr> <td>Lebensqualität</td> <td>2 **</td> <td>7 **</td> </tr> <tr> <td>Gewicht</td> <td colspan="2">plus 3 kg **</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vergleich der Therapieergebnisse mit und ohne Dronabinol, visuelle Analogskala (VAS) *Nach 14 Tagen ** Nach 21 Tagen</p> | | | Indikationen | ohne Dronabinol | mit Dronabinol | Tumorschmerz | 8 (VAS) * | 3 (VAS) * | Appetitlosigkeit | 9 (VAS) * | 2 (VAS) * | Lebensqualität | 2 ** | 7 ** | Gewicht | plus 3 kg ** | |
| Indikationen | ohne Dronabinol | mit Dronabinol | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tumorschmerz | 8 (VAS) * | 3 (VAS) * | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Appetitlosigkeit | 9 (VAS) * | 2 (VAS) * | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lebensqualität | 2 ** | 7 ** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gewicht | plus 3 kg ** | | | | | | | | | | | | | | | | | |

7.3 Drittes Fallbeispiel

Behandelnde Ärztin: Dr. Silvia Mieke, Frankfurt

| | |
|---|--|
| Kasuistik: | chronisches Schmerzsyndrom |
| Patient: | weiblich, Jahrgang 1939 |
| Diagnose: | 03/03 Z.n. dorsaler Spondylodese nach ventraler Spondylodese wegen Instabilität L4/5, |
| | 11/01 Z.n. op. Dekompression wegen NP-Prolaps L4/5 li. Z.n. op., |
| | 01/01 Dekompression wegen NP-Prolaps L5/S1 re., chronisch rezidivierende Cervicobrachialgien li. bei deg. Veränderung, |
| | Coxarthrose bds., Gonarthrose bds., Adipositas (BMI 35), Diabetes mellitus Typ 2 b, diätetisch und medikamentös behandelt, arterieller Hypertonus |
| | Symptomatik: Chronische lumbovertbrale Schmerzen mit Ausstrahlung, Kribbeln und Taubheitsgefühl in beiden Unterschenkeln. Ausgeprägte Nebenwirkungen der Morphintherapie, Obstipation, Übelkeit und Schwindel. |
| Therapieergebnis nach Einstellung auf Dronabinol: | Dosierung: 3 x 5mg/Tag <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 10 Tagen Besserung der Schmerzen ▪ Stimmungsaufhellung ▪ keine Übelkeit |

7.4 Viertes Fallbeispiel

Behandelnder Arzt: Dr. Claude Vaney, Berner Klinik Montana

| | |
|---|---|
| Kasuistik: | Traumatische Querschnittlähmung |
| Patient: | männlich, Jahrgang 1956 |
| Diagnose: | Arbeitsunfall 1985 mit Sturz aus 13 Metern mit multiplen Wirbelfrakturen Paraplegie Th11 |
| Symptomatik: | Nächtliche Spasmen |
| Therapie ohne Dronabinol: | Morphium Pumpe |
| Therapieergebnis nach Einstellung auf Dronabinol: (Beurteilung durch den Patienten) | Dronabinol: 3-10 Tropfen/Tag (entsprechen 2.28 bis 7.6mg) Zusatzmedikation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morphinum Pumpe unverändert ▪ Positive Beeinflussung der Spastizität ▪ Verbesserte Schlafqualität ▪ Minderung der Schmerzsymptomatik ▪ Allgemeine Verbesserung der Lebensqualität |

7.5 Fünftes Fallbeispiel

| | |
|--|--|
| Kasuistik: | Tetraspastik |
| Patient: | Männlich, 4 Jahre, 20kg |
| Diagnose: | Schwerstmehrfachbehinderung bei multiplen Fehlbildungen an Gehirn, Herz, Gefässen, Gastrointestinaltrakt, therapierefraktäres Krampfleiden, Patient ist tracheotomiert und PEG-versorgt |
| Symptomatik | Ausgeprägte Tetraspastik, zum Teil auch einschliessend, 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 | Unter Einstellung auf 2 x 2 mg Dronabinol dtl. Absinken der Schmerzwerte, im Verlauf Absetzen von Baclofen möglich im Verlauf Absetzen von Baclofen möglich Im Verlauf von 5 Jahren unter stabiler Dronabinol-Medikation (2 x 2,5 mg bei 27 kg im Alter von 9 Jahren) Reduktion des Opioids auf die Hälfte der Ausgangsdosis möglich Verbesserter Nachtschlaf |

8 Weitere Informationen

8.1 Rückerstattung Kasse

Dronabinol ist keine Pflichtleistung der Krankenkasse. Nicht alle Kassen stehen gleich zu einer Kostenübernahme. Diese muss im Vorfeld und im Einzelfall abgeklärt werden. Bei manchen Kassen braucht es dafür eine Zusatzversicherung.

Für eine Prüfung einer Kostenübernahme muss mit folgenden Angaben bzw. Dokumenten an die Kasse gelangt werden:

- Verfügung vom BAG
- Genaue Indikation
- Bisheriger Behandlungsverlauf

Fragen Sie unseren Referenten für Spezialprodukte nach der aktuellen Situation.

8.2 Beantragung Ausnahmegewilligung

Für eine Therapie mit Dronabinol muss bis auf weiteres eine Ausnahmegewilligung beim BAG beantragt werden. Erfahrungsgemäss wird eine Ausnahmegewilligung sehr rasch gutgeheissen.

Für eine bequeme Beantragung beim BAG können Sie bei der Hänseler AG vorbereitete Formulare bestellen, welche direkt an das BAG gefaxt werden können. Die Formulare sind auch auf unserer Homepage verfügbar.

8.3 Vom Rezept zur Magistralrezeptur beim Patienten

Das Rezept kann vom behandelnden Arzt direkt an die Hänseler AG auf die Nummer +41 71 353 58 20 gefaxt werden. Zusammen mit unserer Partnerapotheke organisieren wir die Herstellung und den direkten Versand der Magistralrezeptur an den Patienten oder Arzt.

Natürlich kann auch jede andere Apotheke in der Schweiz die Hänseler AG mit der Fertigung einer Magistralrezeptur beauftragen.

