

## Wissenschaftliche Stellungnahme: Cannabisblüten versus -extrakte

Von Franjo Grotenhermen

1. April 2023

Diese Stellungnahme setzt sich mit der wiederholt geäußerten Behauptung auseinander, eine Behandlung mit standardisierten Cannabisextrakten sei aus medizinischer und ökonomischer Sicht einer Behandlung mit inhalierten Cannabisblüten vorzuziehen.

Sie nimmt Bezug auf ein hier vorliegendes Schreiben einer gesetzlichen Krankenkasse. Eine dem Unterzeichnenden namentlich bekannte Ärztin aus Baden-Württemberg erhielt am März 2023 ein Schreiben einer gesetzlichen Krankenkasse, in der ihr nahegelegt wurde, die Therapie ihres Patienten - trotz einer zuvor bereits erteilten Kostenübernahmezusage für eine Behandlung mit Cannabisblüten – von Blüten auf einen cannabisbasierten Extrakten umzustellen. Wörtlich heißt es darin: „*Heute bitten wir Sie zu prüfen, ob für (...) statt Cannabisblüten auch einer der vielen mittlerweile am Markt verfügbaren standardisierten Extrakte als Therapiealternative infrage kommt*“.

In dem Schreiben werden verschiedene Behauptungen aufgestellt, die nachfolgend im Einzelnen näher betrachtet werden sollen.

### Behauptung 1:

*„Neue pharmakologische Erkenntnisse, die wir nachfolgend kurz erläutern, legen dar, dass Cannabisblüten im Gegensatz zu anderen Darreichungsform von Cannabinoiden in einer Vielzahl von Fällen eine unwirtschaftliche Verordnung darstellen.“*

**Richtig ist:** Es gibt seit 2017 – zum Zeitpunkt der Verabschiedung des Cannabis als Medizin-Gesetzes – keine derartigen neuen pharmakologischen Erkenntnisse. Im Gegenteil: Die systemische Bioverfügbarkeit nach Inhalation und oraler Einnahme sowie die Preise pro mg Dronabinol (THC<sup>1</sup>) in Form von Cannabisextrakten und Cannabisblüten legen nahe, dass eine Therapie mit Cannabisblüten wirtschaftlicher ist als eine Therapie mit Cannabisextrakten. Nach den Ergebnissen der Begleiterhebung der Bundesopiumstelle sind Cannabisblüten darüber hinaus wirksamer und besser verträglich.

---

<sup>1</sup> Dronabinol ist der internationale Freiname (INN, international non-proprietary name der WHO) des in der Cannabispflanze vorkommenden Isomer des Delta-9-THC, nämlich das (-)-trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol. Dieser Begriff soll in diesem Text für das Molekül der Cannabispflanze verwendet werden, das im Allgemeinen als THC abgekürzt wird.

Zur näheren Erläuterung seien hier wissenschaftliche Daten zur systemischen Bioverfügbarkeit von Dronabinol, zu Eintritt und Dauer der Wirkungen sowie zu den Preisen von Dronabinol in Cannabisextrakten und Cannabisblüten vorgestellt.

### **a) Systemische Bioverfügbarkeit**

Bei der **Inhalation** wurde eine systemische Bioverfügbarkeit von  $23 \pm 16 \%$  (Lindgren et al. 1981) und  $27 \pm 10 \%$  (Ohlsson et al. 1982) für starke Cannabiskonsumenten gegenüber  $10 \pm 7 \%$  und  $14 \pm 1 \%$  für Gelegenheitskonsumenten von Dronabinol in Cannabis ermittelt. In einer Studie mit einer Rauchmaschine wurden die Muster des Cannabisrauchens in Bezug auf die Dauer und die Menge der Züge simuliert (Davis et al. 1984), was zu 16 bis 19 % Dronabinol im Hauptstromrauch führte. Wurde die gesamte Zigarette in einem Zug geraucht, stieg der Dronabinol-Anteil im Hauptstrom auf 69 %. Es wird angenommen, dass etwa 30 % des Dronabinol durch Pyrolyse zerstört werden. Bei der Inhalation geht weiteres Dronabinol im Filter, im Nebenstromrauch und durch unvollständige Absorption in der Lunge verloren. Das Rauchen einer Pfeife, die nur wenig Nebenstromrauch erzeugt, kann ebenfalls zu einer hohen systemische Bioverfügbarkeit führen, wobei bei einem Raucher 45 % des Dronabinol über den Hauptstromrauch gelangten (Aguirell et al. 1971 inzwischen wieder ab). Untersuchungen zur systemischen Bioverfügbarkeit von Cannabisblüten nach der Inhalation mit einem Vaporizer (Verdampfer) wurden nach meiner Kenntnis bisher nicht unternommen. Es gibt jedoch eine Studie, nach der die Dronabinol-Blutspiegel nach der Inhalation mit einem Vaporizer denen nach dem Rauchen einer Cannabiszigarette mit der gleichen Dronabinol-Menge entsprechen (Abrams et al. 2007), was eine ähnliche systemische Bioverfügbarkeit nahelegt.

Bei der **oralen Einnahme** wird Dronabinol durch die Magensäure und im Darm abgebaut (Garrett et al. 1974). Bei niedrigem pH-Wert kann es zu einer Isomerisierung zu Delta-8-THC und einer Protonierung des Sauerstoffs im Pyranring mit Abspaltung zu substituiertem Cannabidiol (CBD) kommen (Garrett et al. 1974). Studien haben ergeben, dass die systemische Bioverfügbarkeit erheblich durch den Einfluss der Nahrung beeinflusst wird (siehe unten). Ein umfangreicher First-Pass-Metabolismus in der Leber reduziert die orale Bioverfügbarkeit von Dronabinol weiter, d. h., ein Großteil des Dronabinol wird zunächst in der Leber metabolisiert, bevor es die Wirkorte erreicht. Die Einnahme von 20 mg Dronabinol in einem Schokoladenkeks (Ohlsson et al. 1980) und die Verabreichung von 10 mg reinem Dronabinol (Sporkert et al. 2001) führten zu einer systemischen Bioverfügbarkeit von  $6 \pm 3 \%$  (Spanne: 4-12 %) (Ohlsson et al. 1980) bzw.  $7 \pm 3 \%$  (Spanne: 2-14 %) (Sporkert et al. 2001). Es gibt also wie nach der Inhalation eine erhebliche interindividuelle Variabilität der oralen Bioverfügbarkeit – bei oraler Einnahme zwischen 2 und 14 %.

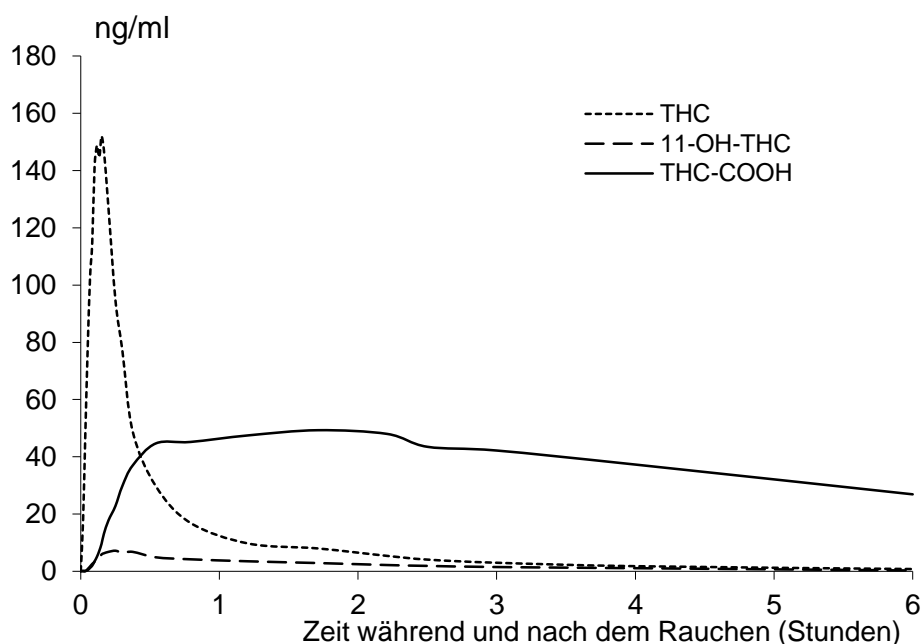
Die systemische Bioverfügbarkeit von Dronabinol ist nach der oralen Einnahme deutlich niedriger als nach der Inhalation. Dies wird ausgeglichen durch eine nach der oralen Aufnahme deutlich erhöhte Konzentration des Dronabinol-Metaboliten 11-Hydroxy-THC, der ähnliche pharmakologische Wirkungen ausübt wie Dronabinol. 11-Hydroxy-THC und die Muttersubstanz erreichen nach der oralen Einnahme ungefähr äquivalente Konzentrationen. Daher ist die Wirkung nach der oralen Einnahme im Durchschnitt ungefähr so stark wie nach der Inhalation. Aufgrund der großen Variabilität der Bioverfügbarkeit nach beiden Einnahmeformen kann die Inhalation oder die orale Einnahme im Einzelfall eine deutlich stärkere oder schwächere Wirkung verursachen.

### **b) Eintritt und Dauer der Wirkung**

Nach der **Inhalation** ist Dronabinol bereits wenige Sekunden nach dem ersten Zug an einer Cannabiszigarette im Plasma nachweisbar (Huestis et al. 1992), wobei die höchsten Plasmakonzentrationen 3 bis 10 Minuten nach Beginn des Rauchens gemessen werden (siehe Abbildung 1). Die maximale Wirkung nach intravenöser und inhalativer Verabreichung wurde nach 20-30 Minuten festgestellt. Sie

ging nach 3 Stunden auf ein niedriges Niveau und nach 4 Stunden auf den Ausgangswert zurück (siehe Abbildung 3). Der maximale Anstieg der Herzfrequenz wurde früher festgestellt, innerhalb weniger Minuten (1-5 Minuten) und ging nach 3 Stunden auf den Ausgangswert zurück. Nach der Inhalation sind die Dronabinol-Plasmakonzentrationen bereits deutlich gesunken, bevor die maximale psychotrope Wirkung erreicht wird (Chiang & Barnett 1984). Es wird vermutet, dass die erste Stunde die Verteilungsphase darstellt (Sticht & Käferstein 1998) und dass sich nach einer Stunde ein Gleichgewicht zwischen zentralem Kompartiment und Wirkungskompartiment eingestellt hat (Chiang & Barnett 1984).

Nach **oralen Einnahme** erfolgt die Absorption langsam und unregelmäßig, so dass die maximale Plasmakonzentration in der Regel nach 60-120 Minuten erreicht wird (siehe Abbildung 2) (Ohlsson et al. 1980, Timpone et al. 1997, Wall et al. 1983). In mehreren Studien wurden maximale Plasmaspiegel erst nach 4 Stunden (Law et al. 1984) und in einigen Fällen sogar erst nach 6 Stunden beobachtet (Frytak et al. 1984, Ohlsson et al. 1980, Sporkert et al. 2001). Mehrere Probanden zeigten mehr als einen Plasmaspitzenwert (Hollister et al. 1981, Ohlsson et al. 1980, Sporkert et al. 2001). Es kam innerhalb von 30-60 Minuten zu einer Rötung der Bindehäute, die nach 60-180 Minuten maximal war und danach allmählich abnahm (Ohlsson et al. 1980). Wie bei der Inhalation kehrte die Pulsfrequenz häufig auf den Ausgangswert oder darunter zurück, auch wenn die Teilnehmer noch psychische Wirkungen erlebten. Psychotrope Wirkungen nach oraler Einnahme setzen nach 30-90 Minuten ein (Hollister et al. 1981, Wall et al. 1983), erreichen ihr Maximum nach 2 bis 4 Stunden und gehen nach 6 Stunden auf niedrige Werte zurück. Maximale psychotrope Wirkungen treten in der Regel erst mit einer Verzögerung von 1-3 Stunden auf, wenn die Plasmaspiegel bereits zu wieder sinken beginnen.



**Abbildung 1:** Mittlere Plasmakonzentrationen von THC, 11-OH-THC und THC-Carbonsäure (THC-COOH) bei sechs Freiwilligen während und nach dem Rauchen einer Cannabiszigarette, die etwa 34 mg Dronabinol enthielt. Dargestellt ist der Zeitraum vom Rauchbeginn (0 Stunden) bis sechs Stunden nach Rauchbeginn. Aus: Grotenhermen (2003), gezeichnet nach Tabelle 1 aus Huestis et al. (1992).

### c) Kosten von Dronabinol

Die Wirkung von Dronabinol ist nach der oralen und inhalativen Einnahme etwa gleich stark mit großer interindividueller Variabilität (siehe unter a) und b)). Durchschnittliche Tagesdosen bewegen sich im Allgemeinen zwischen 5 und 30 mg, entsprechend Monatsdosen zwischen 150 und 900 mg. Über

die Jahre kann sich eine Toleranz entwickeln, so dass Tagesdosen von 100 oder 500 mg oder mehr Dronabinol für einen ausreichenden therapeutischen Effekt notwendig sein können.

Beispiele:

1. Der Apothekenabgabepreis für 1 g der in Deutschland produzierten Cannabissorten (Typ 1 Deme-can, Typ 1 Aphria, Typ 1 Aurora) mit einem Dronabinol-Gehalt von etwa 20 % beträgt etwa 10,30 €. Sie enthalten pro Gramm etwa 200 mg Dronabinol. Danach kosten 1000 mg Dronabinol in diesem Fall  $1000/200 \times 10,30 \text{ €} = 51,50 \text{ €}$ .

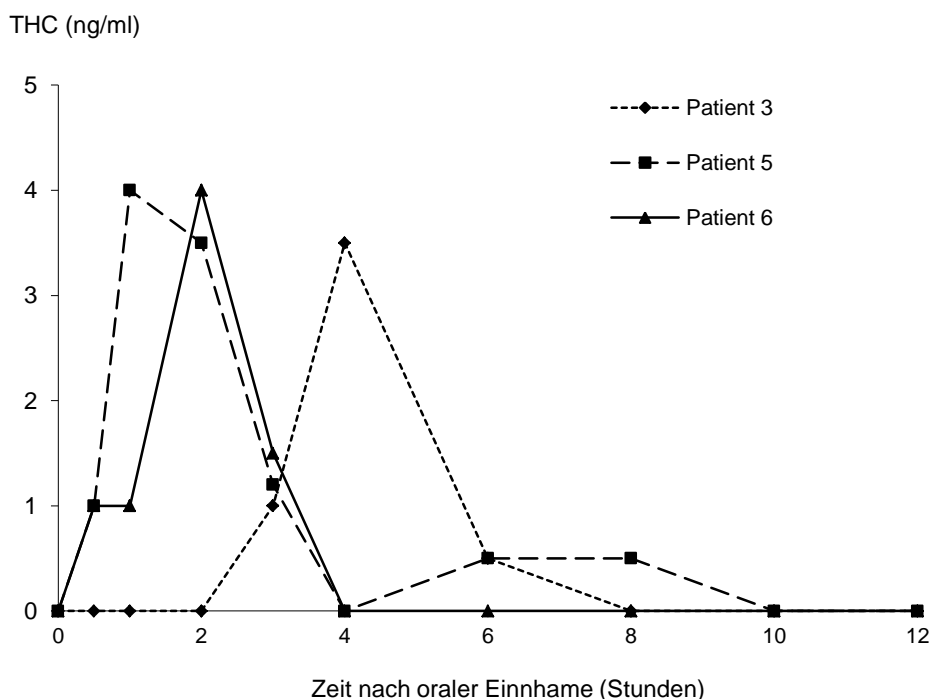
2. Bei einer Sorte mit einem Apothekenabgabepreis von 20 € für eine beliebige Cannabissorte mit einem Dronabinol-Gehalt von 20 % kosten 1000 mg Dronabinol  $1000/200 \times 20 \text{ €} = 100 \text{ €}$ .

3. Der Apothekenabgabepreis für Sativex® (3 Fläschchen) liegt bei etwa 314 €. Ein Fläschchen enthält 270 mg Dronabinol +250 mg CBD. Danach kosten 1000 mg Dronabinol als Sativex®  $1000/810 \times 314 \text{ €} = 387,70 \text{ €}$ .

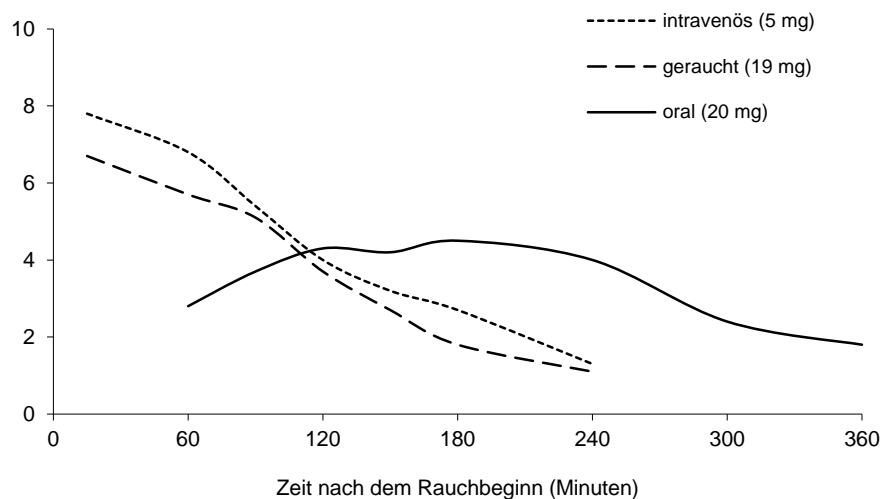
4. Bei einem Abgabepreis von 80 € für 10 ml eines Cannabisextraktes mit einem Dronabinol-Gehalt von 2,5 % kosten 1000 mg Dronabinol  $1000/250 \times 80 \text{ €} = 320 \text{ €}$ .

Zusammengefasst ergeben sich die folgenden Kosten für 1000 mg THC/Dronabinol:

Cannabissorte aus deutscher Produktion (Beispiel 1):	ca. 52 €
Cannabissorte mit 20 % Dronabinol und Abgabepreis von 20 €/1 g (Beispiel 2):	ca. 100 €
Sativex® (Beispiel 3)	ca. 385 €
10 ml Cannabisextrakt mit 2,5 % Dronabinol und Abgabepreis von 80 € (Beispiel 4):	ca. 320 €



**Abbildung 2.** Dronabinol-Plasmaspiegel von drei Krebspatient:innen nach Einnahme einer oralen Dosis von 15 mg Dronabinol gezeichnet aus den Grafiken in Abbildung 2 von Frytak et al. 1984. Nachdruck der Abbildung 8 aus Grotenhermen 2003.



**Abbildung 3:** Zeitlicher Verlauf der subjektiv erlebten psychischen Dronabinol-Wirkungen nach drei Applikationsrouten. Mittelwert von 11 Männern (18 - 35 Jahre alt) auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 10 die maximale von den Teilnehmern je erreichte psychische Wirkung bezeichnet und 0 vollständige Nüchternheit. Modifiziert aus: Grotenhermen (2003), gezeichnet nach Abbildungen von Hollister et al. (1981).

## Behauptung 2:

*„Eine Cannabinoid-Therapie mit einem Fertig- oder Rezepturarztmittel (oder mit standardisierten Extrakten) als Wirkstoff ist in der Regel auch pharmakologisch einer Verordnung von Cannabisblüten vorzuziehen, da Cannabisblüten grundsätzlich erst erhitzt werden müssen, um den aktiven Wirkstoff THC durch Decarboxylierung aus der inaktiven pflanzlichen THC-Säure zu gewinnen. Dies geschieht durch Rauchen, Backen, längeres Teekochen oder vaporisieren. Der Patient muss also sein Betäubungsmittel erst selbst aus einem nativen Produkt herstellen. Ein anachronistisches Verfahren, das aufgrund seiner individuellen Unwägbarkeiten mit modernen pharmazeutischen Qualitätsansprüchen unvereinbar ist.“*

**Richtig ist:** Nach Ergebnissen der Begleiterhebung waren bei einer Behandlung mit Blüten im Vergleich zur Behandlung mit Cannabisextrakten der Therapieerfolg höher und die Nebenwirkungen geringer (ACM 2022). Cannabis wird seit Jahrzehnten in vielen Ländern zu therapeutischen Zwecken genutzt, überwiegend wird es inhaliert. Die Inhalation von Cannabisblüten stellt per definitionem keine Herstellung eines Betäubungsmittels dar. Es gibt viele klinische Studien, in denen inhaliertes Cannabis verwendet wurde. Es gibt keinerlei Hinweis darauf, dass diese Form der Einnahme zu Unwägbarkeiten führt. Im Gegenteil: Da die systemische Bioverfügbarkeit nach der oralen Einnahme starken interindividuellen und auch intraindividuellen Schwankungen unterliegt sowie mit einem verzögerten Wirkungseintritt verbunden ist, ist vor allem die orale Aufnahme mit Unwägbarkeiten verbunden. Eine präzise Dosierung ist mit oralen Präparaten deutlich schwerer möglich als mit der Inhalation, denn bei der Inhalation tritt die Wirkung innerhalb von wenigen Sekunden und Minuten ein, sodass Patient:innen die Dosis gut titrieren können.

Entscheidend in der Therapie sind die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikaments. Die Inhalation von Cannabisblüten im Rahmen der medizinischen Therapie ist – wie es auch die Ergebnisse der Begleiterhebung gezeigt haben – häufig wirksamer und verträglicher als die Einnahme von Cannabisextrakten. Diese Einnahmeform nun als *anachronistisches Verfahren* zu bezeichnen ist unverständlich und entbehrt jeglicher Grundlage.

### **Behauptung 3:**

*„Ferner ist das Rauchen eines Arzneimittels wegen der nachgewiesenen Schädlichkeit der inhalierten Begleitsubstanzen inakzeptabel, zusätzlich verursacht die Inhalation (auch mittels Vaporisator) eine sehr schnelle THC-Anflutung mit Plasmaspiegeln, die für kurze Zeit ein Vielfaches des therapeutisch wünschenswerten Wertes erreichen und dann wieder schnell abfallen. Dies impliziert ein deutlich erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie Schwindel, Heilgefühl [gemeint ist wohl das High-Gefühl, Anmerkung des Unterzeichnenden] etc.“*

**Richtig ist:** Cannabis sollte nicht geraucht werden, da dadurch toxische Verbrennungsprodukte inhaliert werden. Das ist eine banale Feststellung, die nichts über Nutzen und Risiken der Inhalation im Vergleich zur oralen Einnahme beiträgt. Die gemessenen Dronabinol-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit der Konzentration am Wirkort, zum Beispiel im Zentralnervensystem. Daher macht die Aussage zu einem „therapeutisch wünschenswerten Wert“ pharmakologisch keinen Sinn und ist unwissenschaftlich. Darüber hinaus stellt sich die Frage, was ein therapeutisch wünschenswerter Wert sein soll und wer festlegt, was therapeutisch wünschenswert ist.

Die Lipophilie von Dronabinol mit hoher Bindung an Gewebe und insbesondere an Fett führt zu einer Veränderung des Verteilungsmusters im Laufe der Zeit (Ryrfeldt et al. 1973). Dronabinol dringt schnell in stark vaskularisierte Gewebe ein, darunter Leber, Herz, Fett, Lunge, Jejunum, Niere, Milz, Brustdrüse, Plazenta, Nebennierenrinde, Muskeln, Schilddrüse und Hypophyse, was zu einem raschen Rückgang der Plasmakonzentration führt (Ho et al. 1970). Nur etwa 1 % des intravenös verabreichten Dronabinol wird zum Zeitpunkt der maximalen Psychoaktivität im Gehirn gefunden. Die relativ niedrige Konzentration im Gehirn ist wahrscheinlich auf die hohe Durchblutungsrate des Gehirns zurückzuführen, die das Dronabinol schnell in das Gehirn hinein- und wieder herausbewegt (Chiang & Rapaka 1987). Das Eindringen von 11-Hydroxy-THC in das Gehirn scheint schneller und stärker zu sein als das der Ausgangssubstanz (Gill & Jones 1972, Perez-Reyes et al. 1976). Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Metabolit wesentlich zu den gesamten zentralnervösen Wirkungen von Dronabinol beiträgt, insbesondere bei oraler Einnahme. Dies ist möglicherweise auch der Grund, warum nach der oralen Einnahme die psychotropen Wirkungen von Dronabinol stärker wahrgenommen werden als nach der Inhalation.

### **Behauptung 4:**

*„Das Missbrauchspotenzial ist nach Erfahrungen aus den USA, Kanada und anderen Ländern bei Verordnung von Cannabisblüten erheblich höher als bei Verordnung standardisierter Cannabinoid-Extrakte.“*

**Richtig ist:** Mir sind solche Erfahrungen nicht bekannt, obwohl ich viele Kolleginnen und Kollegen aus anderen Ländern kenne. Studien zu diesem Thema sind mir nicht bekannt.

### **Behauptung 5:**

*„Patienten, die Cannabisblüten anwenden, benötigen nach bisherigen Erfahrungen etwa die 10-bis 30-fache THC-Äquivalenzdosis im Vergleich zu Fertig- oder Rezepturarzneimittel. Dies ergibt sich ebenso aus den Ergebnissen der abgeschlossenen Begleiterhebung im Sinne des Paragraf 31 Abs. 6 SGB V zu Cannabinoiden“*

**Richtig ist:** Die Begleiterhebung ist nicht repräsentativ. Aussagen zu Äquivalenzdosen sind daher nicht möglich. Aus pharmakokinetischer und pharmakologischer Sicht ist die Wirksamkeit von Dronabinol nach oraler und inhalativer Aufnahme etwa gleich groß. Siehe zum Beispiel auch Abbildung 3. Dennoch hat die Begleiterhebung ergeben, dass die Kosten einer Therapie mit Cannabisblüten höher waren als die Therapie mit standardisierten Extrakten. Die Begleiterhebung konnte nicht

klären, warum dies entgegen der pharmakokinetischen und pharmakologischen Realität der Fall war. Dabei gibt es gute Gründe für diese überraschende Beobachtung.

In der Begleiterhebung heißt es: „Die mittlere Tagesdosis an THC, dem Hauptwirkstoff der Cannabis-pflanze, liegt bei Verwendung von Dronabinol, Cannabisextrakten und Sativex® bei etwa 15 mg. Bei den Cannabisblüten liegt die mittlere Tagesdosis jedoch bei 249 mg und damit weit über jeglicher Dosierungsempfehlung zu therapeutischen Zwecken, die bisher wissenschaftlich untersucht und publiziert wurde.“ (Seite 4 des Abschlussberichts)

Dazu hatte die ACM in einer Analyse festgestellt (ACM 2022):

*„1. Da die Wirksamkeit von THC nach oraler Einnahme und nach Inhalation aufgrund seiner systemischen Bioverfügbarkeit und der erhöhten Bildung des primären Metaboliten 11-Hydroxy-THC, der ähnliche pharmakologische Wirkungen entfaltet wie THC, nach oraler Einnahme etwa gleich stark ist – bei allerdings großer interindividueller Variabilität – muss es andere Gründe als die Wirksamkeit geben, warum die mittlere THC-Dosis bei Patient:innen mit einer Blütentherapie deutlich über jener liegt als bei oralen Therapien. Der Abschlussbericht liefert dazu keine weiteren Informationen oder Erklärungen.*

*2. Vielfältige Gründe können für diese unterschiedlichen Dosen diskutiert werden:*

- *Viele Patient:innen, die sich vor Beginn der Verordnung selbst illegal mit Cannabisblüten therapiert hatten, haben im Laufe der Zeit eine Toleranz entwickelt und benötigen nun höhere Dosen. Cannabisblüten stellen dann die preisgünstigste Therapieform dar.*
- *Hingegen werden Cannabis-naive Patient:innen aus unterschiedlichen Gründen vorwiegend auf eine Therapie mit oralen Präparaten eingestellt, darunter vor allem (a) eine generelle Präferenz für orale Präparate besonders von Ärzt:innen mit geringen Erfahrungen in der Cannabis-therapie, (b) eine pauschale Ablehnung einer Blütentherapie, (c) das Propagieren von vermeintlichen Vorteilen oraler Präparate durch verschiedene Schmerzgesellschaften, und (d) die nach allgemeiner Erfahrung größere Chance für eine Kostenübernahmezusage bei Antragstellung für orale Präparate statt für Blüten.*
- *Viele Patient:innen, die eine Therapie mit Cannabisblüten in sehr geringeren Tagesdosen von 0,05-0,3 g durchführen, verzichten auf das aufwändige Stellen eines Kostenübernahmeantrags und tragen die vergleichsweise geringen Kosten von etwa 50-100 €/Monat lieber selbst.*
- *Patient:innen mit einem Bedarf an hohen Dosen von Cannabisblüten, der zu einer erheblichen finanziellen Belastung führen kann, stellen tendenziell eher einen Kostenübernahmeantrag, da sie sich die Therapie selbst finanziell nicht leisten können.*

*3. Die Auffassung der Krankenkassen, nach denen eine Therapie mit Cannabisextrakten günstiger ist als eine Therapie mit Cannabisblüten, basiert nicht auf wissenschaftlichen Daten, sondern auf Fehlannahmen. Viele Behandler:innen hinterfragen aber die Angaben der Krankenkassen nicht weiter und verordnen primär orale Präparate unter der Annahme, dies sei die günstigste Therapieform. Die Krankenkassen verteuern auf diese Weise die Behandlung mit cannabisbasierten Medikamenten für die Versicherungsgemeinschaft und handeln unwirtschaftlich.“*

Um eine Äquivalenzdosis zu ermitteln, könnten Patient:innen kontrolliert von der inhalativen Anwendung auf die orale Einnahme und umgekehrt umgestellt werden. Auf diese Weise könnte ermittelt werden, welche Dosen benötigt werden, um vergleichbare Wirkungen zu erzielen. Solche Untersuchungen sind nach meiner Kenntnis bisher nicht durchgeführt worden.

## **Behauptung 6:**

*„Der oralen Anwendung von Cannabinoiden ist aus genannten Gründen immer der Vorzug zu geben. Bei dieser Anwendung wird eine definierte Wirkstoffmenge eingenommen.“*

**Richtig ist:** Bei oraler Aufnahme wird in der Tat eine definierte Wirkstoffmenge aufgenommen. Entscheidend ist aber nicht die aufgenommene Menge, sondern die Menge die auch systemisch verfügbar ist. Die systemische Bioverfügbarkeit unterliegt allerdings, wie oben beschrieben, einer erheblichen interindividuellen Variabilität, sodass die Aufnahme einer definierten Wirkstoffmenge nicht unbedingt mit einer reproduzierbaren Wirkung verbunden ist. Darüber hinaus wurde in Studien beschrieben, dass es auch eine große intraindividuelle Variabilität insbesondere in Abhängigkeit von der Magenfüllung und der Art der aufgenommenen Nahrung gibt.

In einer kontrollierten 4-Wege-Crossover-Studie mit 28 gesunden Erwachsenen wurde demonstriert, dass die Einnahme von oralem Dronabinol zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit die systemische Bioverfügbarkeit von Dronabinol und seinem Primärmetaboliten 11-Hydroxy-THC um das Zweifache oder mehr erhöht (Lunn et al. 2019). Dronabinol-Kapseln (1 oder 2 × 5 mg) wurden entweder auf nüchternen Magen oder nach einer fettreichen Mahlzeit verabreicht. Das Vorhandensein von fettreicher Nahrung, die 57 g Fett enthielt (hauptsächlich durch Eier, Milch und Butter), verlängerte die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T max) und die Fläche unter der Kurve (Area under the curve), als Ausdruck der systemischen Bioverfügbarkeit, sowohl für Dronabinol als auch für 11-OH-THC signifikant. Die systemische Bioverfügbarkeit stieg um 2,7 nach der Einnahme von 5 mg und um 2,0 nach der Einnahme von 10 mg Dronabinol. Auch andere Studien hatten gezeigt, dass die Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit und damit die Stärke der Wirkung von Dronabinol beeinflusst.

## Zusammenfassung

1. Es gibt keine neuen pharmakologischen Erkenntnisse, die einen Vorrang der Verschreibung und Kostenübernahme für die Therapie mit Cannabisextrakten vor der Therapie mit Cannabisblüten begründen könnten. Im Gegenteil: Die seit langen gut bekannte systemische Bioverfügbarkeit sowie die Preise von Dronabinol (THC) in Cannabisextrakten und Cannabisblüten legen nahe, dass eine Therapie mit Cannabisblüten im Allgemeinen wirtschaftlicher ist als eine Therapie mit Cannabisextrakten. Bisher wurden keine wissenschaftlichen Daten vorgelegt, die das Gegenteil nahelegen.
2. Die Inhalation von Cannabisblüten stellt per definitionem keine Herstellung eines Betäubungsmittels dar. Es gibt viele klinische Studien, in denen inhaliertes Cannabis verwendet wurde. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese Form der Einnahme zu Unwägbarkeiten führt. Im Gegenteil: Da die systemische Bioverfügbarkeit nach der oralen Einnahme starken interindividuellen und auch intraindividuellen Schwankungen unterliegt sowie mit einem verzögerten Wirkungseintritt verbunden ist, ist vor allem die orale Aufnahme mit Unwägbarkeiten verbunden. Eine präzise Dosierung ist mit oralen Präparaten schwerer möglich als mit der Inhalation, denn bei der Inhalation tritt die Wirkung innerhalb von wenigen Sekunden und Minuten ein, sodass Patient:innen die Dosis gut titrieren können.
3. Die Risiken des Cannabisrauchens werden von Seiten der Krankenkasse als inhärente Risiken der inhalativen Verwendung von Cannabis eingestuft. Wie beim Konsum anderer Substanzen müssen jedoch die Risiken, die durch eine inhärent unsichere Verabreichungsmethode verursacht werden, von den Risiken der Substanz selbst unterschieden werden. So können beispielsweise die Risiken des gemeinsamen Gebrauchs von Nadeln oder einer Überdosierung in einem illegalen Kontext nicht als Argument gegen den Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie angeführt werden. Selbstverständlich sollte die Inhalation mittels Vaporizer (Verdampfer) dem Rauchen vorgezogen werden.
4. Dronabinol-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit der Konzentration am Wirkort, zum Beispiel im Zentralnervensystem. Ein „therapeutisch wünschenswerten Wert“ im Blutplasma ist nicht bekannt.
5. Es gibt keine Studien, die zeigen, dass das Missbrauchspotenzial von Dronabinol nach inhalativer Einnahme größer ist als nach oraler Einnahme oder umgekehrt.



6. Da die Wirksamkeit von Dronabinol nach oraler Einnahme und nach der Inhalation aufgrund seiner systemischen Bioverfügbarkeit und der erhöhten Bildung des primären Metaboliten 11-Hydroxy-THC, der ähnliche pharmakologische Wirkungen entfaltet wie Dronabinol, etwa gleich stark ist – bei allerdings großer interindividueller Variabilität – muss es andere Gründe als die Wirksamkeit geben, warum nach Ergebnissen der (nicht repräsentativen) Begleiterhebung die mittlere Dronabinol-Dosis bei Patient:innen mit einer Blüentherapie deutlich über jener bei oraler Therapie liegt. Die Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin (ACM) hat in ihrer Analyse der Begleithebung einige mögliche Erklärungen ausgeführt.

7. Nach der oralen Einnahme wird zwar eine definierte Wirkstoffmenge aufgenommen. Allerdings ist die aufgenommene Wirkstoffmenge nur einer von mehreren Einflussparametern für die Wirkstärke, die wesentlich durch Magenfüllung und individuell variabler Metabolisierung in der Leber beeinflusst wird. Die Vorstellung, die Aufnahme einer definierten Menge führe auch zu einer definierten und reproduzierbaren Wirkstärke ist eine Illusion.

8. Bei einer Umstellung einer Applikationsart auf die andere sind im Durchschnitt gleich große Mengen an oralem und inhalierten Dronabinol gleich gut wirksam.

### **Wenn der Markt es nicht richtet**

Es ist nicht unbedingt notwendig, die hier vorgestellte wissenschaftliche Argumentation zu verstehen und nachvollziehen zu können. Es gibt Beobachtungen zu den Kosten einer Cannabistherapie jenseits der medizinischen Wissenschaft, die auch medizinische Laien nachvollziehen können.

In der freien Marktwirtschaft setzen sich bei gleichem individuellen Nutzen, gleichem Renommee und gleicher Wertigkeit im Allgemeinen günstigere Produkte gegenüber teureren Produkten bei den Konsument:innen durch. Bei einer Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen sind diese Marktmechanismen außer Kraft gesetzt. Vertreter von Krankenkassen können Behauptungen über Therapiekosten aufstellen, die nicht unbedingt zutreffen müssen.

Allerdings gibt es in Deutschland einen erheblichen Anteil cannabisbasierte Medikamente, die von Patienten nach Ausstellung eines privaten Betäubungsmittelrezeptes aus eigener Tasche in der Apotheke erworben werden müssen – weil sie entweder keinen Kassenarzt findet, der sie bei einer Antragstellung unterstützt oder weil sie keine Kostenübernahme erhalten haben. Hier funktionieren die marktwirtschaftlichen Mechanismen, denn viele Patient:innen können sich diese Medikamente kaum leisten und achten auf die Kosten der von ihnen selbst finanzierten Therapie. Bemerkenswerterweise bevorzugen diese Patient:innen überwiegend die Verordnung von Cannabisblüten und nicht von Cannabisextrakten, weil eine Therapie mit inhalierten Cannabisblüten im Allgemeinen deutlich günstiger ist als eine Therapie mit oralen Extrakten.

### **Persönliche Schlussbemerkungen**

Im Jahr 2017 gab es nach der Verabschiedung des Gesetzes erstmals vereinzelte Stimmen, nach denen eine Therapie mit Cannabisblüten unwirtschaftlicher sei als eine Therapie mit Cannabisextrakten. Ich habe das zunächst nicht ernst genommen, weil ich davon ausging, dass sich dieser Irrtum bald aufklären würde. Das ist leider nicht geschehen, sondern es ist eine Art Glaubenskrieg entstanden, der einer sachlichen Diskussion kaum zugänglich ist. Ich würde diese Diskussion dennoch gerne führen. Dieses Papier könnte dazu ein Anfang sein. Die Klärung der Frage der Wirtschaftlichkeit ist für mögliche Regressdrohungen gegen Kassenärzt:innen von erheblicher praktischer Relevanz.

Insbesondere Ärzt:innen, die eine Therapie mit Cannabisblüten ablehnen und daher mit dieser Therapie keine Erfahrung haben, vertreten die Auffassung, dass eine Therapie mit Extrakten der einer mit Cannabisblüten vorzuziehen sei. Kolleginnen und Kollegen, die auch Erfahrungen mit der Ver-

wendung von Blüten haben, erklären im Allgemeinen übereinstimmend, dass Patient:innen die Therapie mit Blüten wegen der besseren Steuerbarkeit der Dosis meistens der oralen Einnahme vorziehen. Ich habe auch eine Anzahl von Patient:innen, die eine Therapie mit Extrakten vorziehen oder sowohl die orale als auch eine inhalative Einnahme praktizieren. Ein theoretischer Diskurs gestaltet sich schwierig, da die Diskutanten nicht aus dem gleichen Erfahrungsschatz schöpfen können.

Ich habe Patient:innen, die sehr gut von einer niedrigeren oralen Dronabinol-Dosis, wie beispielsweise  $2 \times 2,5$  mg oder  $2 \times 5$  mg, selbst bei schweren Krankheitszuständen profitieren. Es gibt aber auch Patienten, die von 20 mg oder 50 mg inhalierten Cannabisblüten profitieren. Bei einem Dronabinol-Gehalt von 20 % entspräche dies 4 bzw. 10 mg Dronabinol. Die Vorstellung, eine Therapie mit 0,1 g Cannabisblüten – entsprechend 20 mg Dronabinol bei einem Dronabinol-Gehalt von 20 % – könne durch eine orale Therapie von einem Zehntel der Dosis, also 2 mg Dronabinol ersetzt werden, entspricht nicht der ärztlichen Erfahrung von Ärzt:innen, die mit beiden Einnahmeformen cannabisbasierter Medikamente vertraut sind.

Die Vorstellung, man könne mit wesentlich weniger Dronabinol in Extrakten die gleiche therapeutische Wirkung erzielen wie mit Dronabinol in Blüten, führt zum Teil zu skurrilen Situationen.

So behandle ich einige Patient:innen, die von ihrer Kassenärztin oder ihrem Kassenarzt einen Cannabisextrakt verschrieben bekommen haben. Die meisten Kolleg:innen begrenzen die Verschreibungsmenge allerdings – meistens aufgrund der Furcht vor einem Regress – auf 500 mg orales Dronabinol pro Monat. Um einen ausreichenden therapeutischen Effekt zu erzielen, sind die Patient:innen dann gezwungen, zu einem weiteren Arzt zu gehen, der ihnen dann zusätzlich Cannabisblüten rezeptiert. Zudem wundern sich Ärzt:innen in Einrichtungen wie Krankenhäusern, Reha-Kliniken und Gefängnissen, die versuchen, entsprechend der Theorie der Krankenkassen zu agieren, dass sich die bisherige ambulante Dronabinol-Therapie mit 1 bis 2 g Blüten, entsprechend 200-400 mg Dronabinol nicht genauso wirksam stationär mit 20, 50 oder 100 mg oralem Dronabinol fortführen lässt.

## **Danksagung**

Ich danke Frau Kirsten Müller-Vahl, Oberärztin der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für Seelische Gesundheit, Medizinische Hochschule Hannover, für die Durchsicht des Manuskripts und hilfreiche Anregungen.

## **Literatur**

Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(5):572-8.

ACM. Analyse des Abschlussberichts der Begleiterhebung zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln und Stellungnahme des ACM-Vorstandes. ACM-Mitteilungen vom 6. August 2022. Verfügbar online unter: <https://www.arbeitsgemeinschaft-cannabis-medizin.de/2022/08/08/acm-mitteilungen-vom-06-august-2022/#2>

Agurell S, Leander K. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (hashish) during smoking. *Acta Pharm Suec* 1971; 8(4): 391-402

Chiang CN, Rapaka RS. Pharmacokinetics and disposition of cannabinoids. *NIDA Res Monogr* 1987; 79: 173-88

Chiang CW, Barnett G. Marijuana effect and delta-9-tetrahydrocannabinol plasma level. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36(2): 234-8

- Davis KH, McDaniell JA, Cadwell LW, Moody PL: Some smoking characteristics of marijuana cigarettes. In: Agurell S, Dewey WL, Willette RE, editors. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects*. New York, Academic Press, 1984: 245-61
- Frytak S, Moertel CG, Rubin J. Metabolic studies of delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1984; 68(12): 1427-31
- Garrett ER, Hunt CA. Physicochemical properties, solubility, and protein binding of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci* 1974; 63(7): 1056-64
- Gill EW, Jones G. Brain levels of,  $\Delta 1$ -tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice --correlation with behaviour, and the effect of the metabolic inhibitors SKF 525A and piperonyl butoxide. *Biochem Pharmacol* 1972; 21(16): 2237-48
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.
- Ho BT, Fritchie GE, Kralik PM, Englert LF, McIsaac WM, Idanpaan-Heikkila J. Distribution of tritiated-1 delta 9tetrahydrocannabinol in rat tissues after inhalation. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22(7): 538-9
- Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S. Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol* 1981; 21(8-9 Suppl): 171S-7S
- Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992; 16(5): 276-82
- Law B, Mason PA, Moffat AC, Gleadle RI, King LJ. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36(5): 289-94
- Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology* 1981; 74(3): 208-12
- Lunn S, Diaz P, O'Hearn S, Cahill SP, Blake A, Narine K, Dyck JRB. Human pharmacokinetic parameters of orally administered  $\delta 9$ -tetrahydrocannabinol capsules are altered by fed versus fasted conditions and sex differences. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2019;4(4):255-264.
- Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Single dose kinetics of deuterium labelled  $\Delta 1$ -tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. *Biomed Mass Spectrom* 1982; 9(1): 6-10
- Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28(3): 409-16
- Perez-Reyes M, Simmons J, Brine D, Kimmel GL, Davis KH, Wall ME. Rate of penetration of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol to the brain of mice. In: Nahas GG, editor. *Marihuana: chemistry, biochemistry, and cellular effects*. New York: Springer, 1976: 179-85
- Ryrfeldt A, Ramsay CH, Nilsson IM, Widman M, Agurell S. Whole-body autoradiography of  $\Delta 1$ -tetrahydrocannabinol and  $\Delta 1(6)$ -tetrahydrocannabinol in mouse. Pharmacokinetic aspects of  $\Delta 1$ -tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Acta Pharm Suec* 1973; 10(1): 13-28

- Sporkert F, Pragst F, Ploner CJ, Tschirch A, Stadelmann AM. Pharmacokinetic investigation of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites after single administration of 10 mg Marinol in attendance of a psychiatric study with 17 volunteers. Poster at the 39th Annual International Meeting, The International Association of Forensic Toxicologists, Prague, Czech Republic, August 26 - 30, 2001: 62
- Sticht G, Käferstein H. Grundbegriffe, Toxikokinetik und Toxikodynamik. In: Berghaus G, Krüger HP, editors. Cannabis im Straßenverkehr. Stuttgart: Gustav Fischer, 1998: 1-11
- Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G, and the DATRI 004 Study Group. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13(4): 305-15
- Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol, in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34(3): 352-63