



9. Ringvorlesung  
Pädiatrische Palliativversorgung  
Kinder- und Jugendhospiz Bethel  
16. 11. 2017

Einsatz von Dronabinol  
in der pädiatrischen Palliativversorgung



PD Dr. Friedrich Ebinger  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn  
f.ebinger@vincenz.de

Cannabis - Hanf



Über 80 Cannabinoide  
Chemisch Terpenphenole

Hauptvertreter:

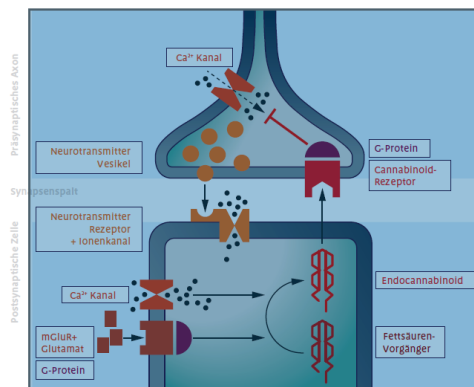
- Tetrahydrocannabinol (THC)
- Cannabidiol (CBD)
- Cannabinol (CBN)

Cannabinoid	Structure	Central Nervous System Targets	Actions
$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol		CB <sub>1</sub> R CB <sub>2</sub> R (microglia) TRPA1 TRPV2 TRPM5 $\alpha$ $\beta$ GqR 5-HT <sub>1A</sub> R PPAR- $\gamma$ GPR18 GPR55	Partial agonist Partial agonist Agonist Agonist Antagonist Enhancer Antagonist Activator Agonist Agonist
Cannabidiol		CB <sub>1</sub> R CB <sub>2</sub> R (microglia) GPR55 TRPA1 TRPV1-3 TRPV4 TRPM5 5-HT <sub>1A</sub> R 5-HT <sub>2A</sub> R $\alpha$ $\beta$ GqR PPAR- $\gamma$ Ca <sub>v</sub> 3 ion channel Adenosine reuptake	Antagonist Antagonist Antagonist Agonist Agonist Antagonist Enhancer Antagonist Enhancer Activator Inhibitor Inhibitor
Cannabidivarin		TRPA1 TRPM5 TRPV4 TRPV1-3 DAGL- $\alpha$	Agonist Antagonist Agonist Agonist Inhibitor

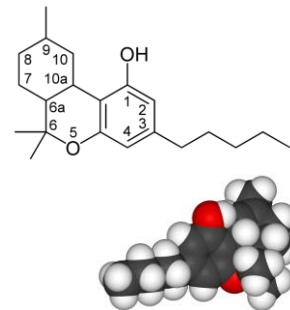
Daniel Friedman, Orrin Devinsky  
N Engl J Med 2015;373:1048-58.

Cannabinoid-Rezeptoren

- CB<sub>1</sub>-Rezeptoren
  - Cortex, Hippocampus, Amygdala
  - Capsula interna, Corpus callosum, Hypophyse
  - Immunzellen, Magen-Darm-Trakt, Herz, Lunge, Harnblase
- CB<sub>2</sub>-Rezeptoren: Immunsystem
- Aktivierung hemmt über G-Proteine die Adenylcyclase



Dronabinol - Tetrahydrocannabinol



## Dronabinol

- Teil-synthetisch produziertes  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC)
- auf der Basis von Limonen
- Deutschland: Bionorica Ethics, THC Pharm
- USA und Kanada Marinol als Fertigarzneimittel
- Dronabinol als Rezeptursubstanz für Dronabinol-Kapseln oder ölige Dronabinol-Tropfen



## Therapeutische Wirkungen von THC

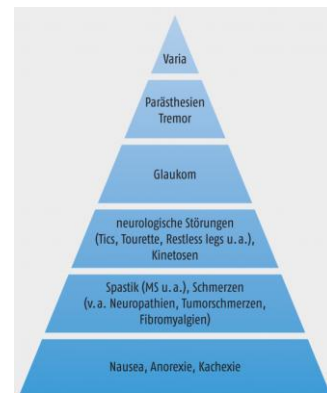
- Analgesie
- Wirkung auf Motorik, Linderung von Spastik
  - $CB_1$ -Rezeptoren in Basalganglien
- Hemmung der GI-Motilität
  - Linderung von Übelkeit und Erbrechen
  - antagonistisch an  $5HT_3$ -Rezeptoren
- Appetitanregung
- Erleichterung des Schlafes
- Positive Psychotropie, Stimungssteigerung
- Senkung des Augeninnendrucks

## Unerwünschte Wirkungen von THC

- Beeinträchtigung des Denk-, Lern- und Erinnerungsvermögens
- Unterbrechung von Gedankengängen
- Ataxie, Tremor
- Gefühle von Unwirklichkeit und Depersonalisation
- Panik und Angst
- Begünstigt psychotische Symptome
- Tachykardie, Hypotonie
- Mydriasis, verminderter Tränenfluss, Mundtrockenheit

## Therapeutische Anwendung von Cannabis bei Erwachsenen

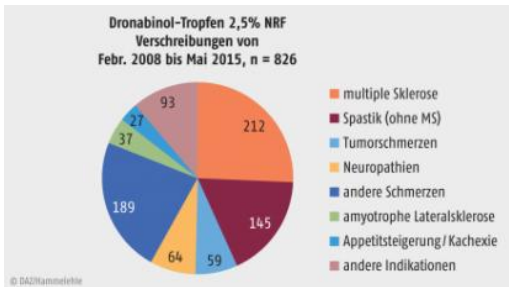
- Zytostatika-induziertes Erbrechen
- Tumorkachexie
- anderweitig therapieresistente Schmerzen insbesondere neuropathische Schmerzen
- schwere Spastik
  - z. B. bei Multipler Sklerose



© BAZ/Hammelshöhe

DAZ 2015, Nr. 30, S. 36, 23.07.2015

## Anwendung in der Schweiz



DAZ 2015, Nr. 30, S. 36, 23.07.2015

## Therapeutische Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

- Zytostatika-induziertes Erbrechen Einzelne kleine Studien
- Andere Indikationen Kasuistiken und Fallserien

### Neuropädiatrische Fallserie Bad Wildungen

Diagnose	Geschlecht	Alter	Dosis	Positive Effekte
NCL 2	M	8	0,07 mg/kg	Spastik, Wachheit
Mitochondriopathie	W	12	0,09 mg/kg	Entspannung
Spastische CP	W	12	0,07 mg/kg	Epilepsie
NCL 3	W	14	0,04 mg/kg	Gangbild, Initiative
Spastik, Dystonie, Epilepsie	M	13	0,14 mg/kg	Wachheit, Kontakt
Traumat. RM-Läsion	W	11	0,12 mg/kg	Anorexie, Nausea
Paraplegie nach Unfall	M	1		Stimmung
Grand-Mal-Epilepsie	M	14	0,12 mg/kg	Appetit, Stimmung

Lorenz Neuroendocrin Lett 2004

### Neuropädiatrische Fallserie Homburg / Saar

- 17 Kinder, 0,5 – 17 Jahre
- Schmerzen, Unruhe, schwere Spastik
- 10 iCP, 2 HIE, 2 Leukodystrophie, 3 Stoffwechsel
- Dronabinol Startdosis 0,1 mg/kg/die 0,1 – 1,1 mg/kg/die (Median 0,3 mg/kg/die)
- 16 Schmerz ↓ (FLACC-R Skala)  
14 Spastik ↓ (Einschätzung der Eltern)  
12 Unruhe und nächtliche Schlafstörungen ↓  
5 Opioid-Medikation ↓  
2 Schmerzmedikation ganz beendet

Gottschling et al. Palliativmedizin 2014; 15 - PD356

### Neuropädiatrische Fallserie Heidelberg

Diagnose / Indikation	Geschl.	Alter	Dosis	Effekt auf
Epilepsie bei Schizenzephalie	M	3 M	0,4 mg/kg	Unruhe
Komplex-1-Defekt, Tetraspastik, Epilepsie	W	2,5 J	0,1 mg/kg	Unruhe
Therapieresistente Epilepsie	M	3 J	0,4 mg/kg	Unruhe
Schwere CP, LGS	W	18 J	0,1 mg/kg	Unruhe
Z. nach Ertrinkungsunfall	M	2 J	0,6 mg/kg	Unruhe, Spastik, vegetative Entgleis.
Dystonie, Status dystonicus	W	11 J	0,2 mg/kg	Dystonie
M. Pearson	W	12 J	1,0 mg/kg	(Schmerz, Spastik, Unruhe)
Schwere CP, LGS	M	6 J	0,4 mg/kg	Spastik, Unruhe
Schwere CP, LGS	M	26 J	0,4 mg/kg	Spastik, Unruhe
Schwere CP, Epilepsie	W	2 J	0,4 mg/kg	Spastik, Unruhe
Adrenoleukodystrophie	M	6 J	0,4 mg/kg	Spastik, Unruhe
Epileptische Enzephalopathie	M	6 M	0,2 mg/kg	(Unruhe)
Vd. a. Mitochondriopathie	W	1 J	0,3 mg/kg	(Unruhe)

### Neuropädiatrische Fallserie Paderborn

Diagnose / Indikation	M/W	Alter	Dosis	Effekt auf
Schwere iCP, LGS	M	10 J	0,5 mg/kg	Unruhe, Dystonie, Schmerzen
Wolf-Hirschhorn-Syndrom	W	4 J	0,3 mg/kg	Anorexie, Emesis, Epilepsie, Wachheit, Aufmerksamkeit
FASD; zyklisches Erbrechen	W	4 J	0,4 mg/kg	zyklisches Erbrechen
iCP, Spastik, Epilepsie	M	4 J.	0,6 mg/kg	Unruhe, Schlaf Anfälle, Spastik
iCP, Epilepsie, Kachexie, Unruhe, Schmerzen	M	14 J.	1 mg/kg	Unruhe, Schmerzen, Spastik, Anfälle
HIE, iCP, Unruhe, Spastik	M	10 J.		Unruhe, Spastik, Schlaf
iCP, Spastik, Epilepsie	W	18 J.		Noch ?
iCP, massive Unruhe	W	17 J	0,4 mg/kg	Unruhe
M. Leigh, Spastik, Unruhe	M	6 J.		Spastik, Unruhe
TSC, raptusartige Zustände	M	15 J.	0,4 mg/kg	Kein deutlicher Effekt

## Ergebnisse

- Bei keinem Patienten unerwünschte Wirkungen
- Bei fast allen oft deutlich positive Effekte auf
  - Spastik, Dystonie
  - Schmerzen
  - massive Unruhezustände
  - Anorexie, Nausea, Emesis
  - z. T. auch Verbesserung von Aufmerksamkeit und Wachheit
  - oft Reduktion oder Absetzen anderer Medikamente möglich

Bundesdruckerei Dr. 88 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

ADK LKK BKX IKK YGAK AEV Inggdat UV\*)

Musterkasse

Name, Vorname des Patienten  
Max Mustermann geb. am 22.03.1965

Musterstr. 5  
67234 Musterstadt

Kassen-Nr. Versicherten-Nr. Status

Vertragsart-Nr. VK gültig bis Datum 12.09.2012

Rp. (Bitte Leserdame durchstreichen)

DRONABINOL Tropfen 2,5% in Neutralöl 10 g  
NRF 22.8 250 mg Dronabinol  
2 x 3 Tropfen/Tag

Zuzahlung Rezept-Betrag

Pharmazentral-Nr. Faktor Taxe

2,5% = 25mg/ml

Tropfen	mg/ED
1	0,7
2	1,4
3	2,1
4	2,8
5	3,5

Feld nicht beschriftet  
MUSTER

## Anwendung von Dronabinol-Tropfen

- Auf nüchternen Magen vor einer Mahlzeit
- Optimal mit fetthaltiger Nahrung (z.B. auf einen Butterkeks tropfen)
- Bei Einnahme nach dem Essen evtl. verzögerte und abgeschwächte Wirkung
- Typische Erw.-Dosis: 3 x 5 mg/die
- Pädiatrie 0,1 – 0,4 (– 1) mg/kg
- Einschleichen
- Dosisverteilung an Beschwerdebild anpassen

## Kostenübernahme Stand Frühjahr 2017

- Dronabinol ist verschreibungsfähig
- Es besteht keine grundsätzliche Verpflichtung zur Kostenübernahme.
- Die Krankenkasse muss die Kosten übernehmen, 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 spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.
 BVG-Urteil, Az 1 BVR 347/98, 6. 12. 2005 (Nikolaus-Urteil)
- BSG-Urteil:
  - erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität ausreichend
  - etwas höhere Ansprüche an Wirksamkeitsnachweis



## Bundesverfassungsgericht Pressemitteilung

Nr. 33/2017 vom 11. Mai 2017  
Beschluss vom 11. April 2017  
1 BvR 452/17

### Verfassungsunmittelbarer Anspruch auf Krankenversorgung erfordert eine durch nahe Lebensgefahr gekennzeichnete individuelle Notlage

Mit heute veröffentlichtem Beschluss hat die 1. Kammer des Ersten Senats des Bundesverfassungsgerichts bekräftigt, dass ein verfassungsunmittelbarer Anspruch auf Krankenversorgung bestehen kann, wenn in Fällen einer lebensbedrohlichen Erkrankung vom Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung umfasste Behandlungsmethoden nicht vorliegen, eine andere Behandlungsmethode aber

## Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften\*

Vom 6. März 2017

Der Bundestag hat das folgende Gesetz beschlossen:

### Artikel 1 Änderung des Betäubungsmittelgesetzes

Das Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 7 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

S. 1354) wahr. Der Kauf von Cannabis zu medizinischen Zwecken durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nach Artikel 23 Absatz 2 Buchstabe d Satz 2 und Artikel 28 Absatz 1 des Einheits-Übereinkommens von 1961 über Suchtstoffe erfolgt nach den Vorschriften des Vergaberechts. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte legt unter Berücksichtigung der für die Erfüllung der Aufgaben nach Satz 2 entstehenden Kosten seinen Herstellerabgabepreis für den Verkauf von Cannabis zu medizinischen Zwecken fest."

**Cannabis auf Rezept** *Ab März gilt*

- für Schwerkranke in eng begrenzten Ausnahmefällen
- Krankenkassen übernehmen die Kosten
- nur auf ärztliche Verordnung erhältlich in der Apotheke
- Eigenanbau sowie Verwendung zu Rauschzwecken bleiben verboten

© Bundesregierung

**Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG)**

BTMG  
 Ausfertigungsdatum: 28.07.1981  
 Vollzitat:  
 \*Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 16. Juni 2017 (BGBl. I S. 1670) geändert worden ist\*  
**Stand:** Neugefasst durch Bek. v. 1.3.1994 | 358; zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 16.6.2017 | 1670

**BtM-Gesetz**

- Anlage I: nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel
- Anlage II: verkehrsfähige, aber nicht verschreibungsfähige Betäubungsmittel

← Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanzen) sofern sie zur Herstellung von Zubereitungen zu medizinischen Zwecken bestimmt sind

- Anlage III verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel
  - Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanzen)
    - nur aus einem Anbau, der zu medizinischen Zwecken unter staatlicher Kontrolle ... erfolgt, sowie
    - in Zubereitungen, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind
  - Dronabinol
  - Nabilon

**Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477)**

SGB 5  
 Ausfertigungsdatum: 20.12.1988  
 Vollzitat:  
 \*Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist\*  
**Stand:** Zuletzt geändert durch Art. 11 Abs. 43 G v. 18.7.2017 | 2745

**SGB V**

§ 31 Arznei- und Verbandmittel, Verordnungsermächtigung

- (6) Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung haben Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn
  1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung
    - a) nicht zur Verfügung steht oder
    - b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann,
  2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.



Dtsch Arztebl 2017; 114(8): A 352-6

**TABELLE 1**  
 Darauf zur verschreibungsfähige Sorten von Cannabisblüten

Sorte	Gehalt THC*	Gehalt CBD*
Bredon	ca. 22 %	bis zu 1 %
Bredonol	ca. 13,5 %	bis zu 1 %
Bredica granuliert	ca. 14 %	bis zu 1 %
Bredol granuliert	ca. 6,3 %	ca. 8 %
Bredolite granuliert	bis zu 1 %	ca. 9 %
Predicos (MCTN207)	ca. 16,5 %	bis zu 0,05 %
Hollandseuth (MCTN201)	ca. 13,5 %	bis zu 0,05 %
Pendico (MCTN202)	ca. 6,7 %	bis zu 10,2 %
Angyle (MCTN205)	ca. 5,4 %	ca. 7 %
Pedinos 221	ca. 22 %	bis zu 1 %
Pedinos 181	ca. 18 %	bis zu 1 %
Pedinos 161	ca. 16 %	bis zu 1 %
Pedinos 141	ca. 14 %	bis zu 1 %
Pedinos 88	ca. 8 %	ca. 8 %

\*THC= Tetrahydrocannabinol, CBD= Cannabidiol

## Sativex



- Mischung aus  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBN)
- Zulassung für Spastik bei MS



## Canemes

- Nabilon: vollsynthetisches Derivat von THC
- 2 – 6 mg/die
- Zulassung für chemotherapiebedingtes Erbrechen und Nausea erwachsener onkologischer Patienten, die auf andere Antiemetika nicht adäquat ansprechen.

## SGB V

§ 31 Arznei- und Verbandmittel, Verordnungsermächtigung

„Die Leistung bedarf bei der ersten Verordnung für eine Versicherte oder einen Versicherten der nur in begründeten Ausnahmefällen abzulehnenden Genehmigung der Krankenkasse, die vor Beginn der Leistung zu erteilen ist.“

Frist 3 Wochen, mit MDK 5 Wochen, im Rahmen von SAPV 1 Woche

Begleiterhebung durch das BfArM

Vertragsarzt übermittelt Daten und klärt Patienten darüber auf.

## SGB V

§ 31 Arznei- und Verbandmittel, Verordnungsermächtigung

Genehmigungsvorbehalt und Begleiterhebung betreffen

- Cannabisblüten und Cannabisextrakte,
- Dronabinol und Nabilon,
- die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® bei Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen.



### Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome

Orrin Devinsky, M.D., J. Helen Cross, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Linda Laux, M.D., Eric Marsh, M.D., Ian Miller, M.D., Rima Nabhout, M.D., Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Ph.D., Elizabeth A. Thiele, M.D., Ph.D., and Stephen Wright, M.D., for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group\*



## Cannabidiol

- nicht psychotrop
- untersteht nicht dem Btmg
- verschreibungspflichtig

## Fazit

- Dronabinol hat für viele schwer behinderte Kinder und Jugendliche einen positiven Effekt.
- Randomisierte Studien sind notwendig – aber schwierig zu konzipieren.