



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

## **Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln**

**Inhalt**

Vorbemerkungen	3
Zusammenfassung	3
Rechtsgrundlage	4
Hintergrund	4
Ziele	5
Ablauf der Datenerhebung	5
Methode	6
Ergebnisse	7
Zu Frage 1: Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten.	9
Zu Frage 2: Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.	12
Zu Frage 3: Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.	14
Zu Frage 4: Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.	15
Zu Frage 5: Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.	16
Zu Frage 6: Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.	17
Zu Frage 7: Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.	19
Zu Frage 8: Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.	21
Zu Frage 9: Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.	24
Zu Frage 10: Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.	26
Zu Frage 11: Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.	27
Zu Frage 12: Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.	31
Zu Frage 13: Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.	38
Zu Frage 14: Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten	42
Zusammenfassende Bewertung	45

## **Vorbemerkungen**

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat über einen Zeitraum von fünf Jahren Daten zur Therapie mit Cannabisarzneimitteln gesammelt. Die Zusammenstellung und Auswertung der Daten wird im nachfolgenden Abschlussbericht der Begleiterhebung dargestellt. Der Bericht wird dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) -entsprechend der gesetzlichen Regelung- zur Verfügung gestellt und der Öffentlichkeit auf der Homepage des BfArM bekannt gemacht. Die insgesamt ca. 21.000 übermittelten Datensätze beziehen sich auf Behandlungen mit Cannabisblüten, Cannabisextrakten, Sativex®, Nabilon und Dronabinol zulasten der gesetzlichen Krankenkassen nach deren expliziter Genehmigung. Auch wenn die gesetzliche Regelung eine Verpflichtung zur Datenübermittlung vorsah, erfolgte diese aufgrund der weitgehenden Anonymisierung von Ärztinnen und Ärzten faktisch freiwillig.

Die Erhebung dieser Behandlungsdaten aus der ärztlichen Praxis ist wertvoll, um insbesondere Hinweise zu möglichen Anwendungsgebieten von Cannabisarzneimitteln und zu Nebenwirkungen einer Therapie mit denselben zu erhalten. Solche Erkenntnisse können wiederum zur Planung und Durchführung klinischer Studien genutzt werden. Denn zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln ist die Durchführung klinischer Studien nach internationalen Standards erforderlich. Die hier vorgestellte Begleiterhebung erfüllt die Anforderungen an eine solche klinische Studie in keiner Weise und wurde folgerichtig auch zu keinem Zeitpunkt als klinische Studie bezeichnet.

## **Zusammenfassung**

Entsprechend gesetzlicher Vorgaben hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zwischen April 2017 und März 2022 eine nicht-interventionelle Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchgeführt. Die Erhebung umfasste Cannabisarzneimittel, die gesetzlich Versicherten nach Genehmigung der Krankenkassen verschrieben wurden und die zur Behandlung der bestehenden Erkrankung bzw. Symptomatik nicht als Fertigarzneimittel zugelassen waren. Dies waren Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon (ggf. als Fertigarzneimittel Canemes®) und Sativex®.

Bei Berücksichtigung der gesetzlichen Verpflichtung für Ärztinnen und Ärzte an der Begleiterhebung teilzunehmen, ist die Anzahl gemeldeter Fälle mit insgesamt ca. 21.000 gering. 16.809 vollständige Datensätze wurden im nachfolgenden Hauptteil des Berichts in die Auswertung einbezogen.

Mit Cannabisarzneimitteln behandelte Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt 57 Jahre alt, in gut 54% der Fälle weiblich und in nahezu 46% männlich. Bei der Behandlung mit Cannabisblüten lag das Durchschnittsalter bei 45,5 Jahren, mehr als zwei Drittel der Behandelten waren männlich. In mehr als drei Viertel aller Fälle (76,4%) wurden Cannabisarzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen angewendet. Weitere häufig behandelte Symptome waren Spastik (9,6%), Anorexie/Wasting (5,1%) und Übelkeit/Erbrechen (2,2%). In 14,5% der Fälle lag eine Tumorerkrankung vor, in 5,9% eine Multiple Sklerose. Vor Behandlungsbeginn mit einem Cannabisarzneimittel wurden die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt bereits acht Jahre aufgrund der bestehenden Symptomatik behandelt. Die häufigsten Verordnungen von Cannabisarzneimitteln wurden von Ärztinnen und Ärzten der Fachrichtung Anästhesiologie vorgenommen, gefolgt von denen der hausärztlichen Versorgung und der Neurologie. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit veröffentlichten Informationen der Krankenkassen. Nach deren Daten verordnen Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung am häufigsten Cannabisarzneimittel. Bei den in der Begleiterhebung übermittelten Fällen wird am häufigsten Dronabinol (62,2%) als Cannabisarzneimittel verordnet, gefolgt von Blüten (16,5%), Extrakten (13%)

und Sativex® (8%). Veröffentlichte Daten der Krankenkassen können diese Anteile nicht bestätigen. Insbesondere die Verordnung von Cannabisblüten dürfte in der Praxis einen deutlich höheren Anteil ausmachen. Die mittlere Tagesdosis an THC, dem Hauptwirkstoff der Cannabispflanze, liegt bei Verwendung von Dronabinol, Cannabisextrakten und Sativex® bei etwa 15mg. Bei den Cannabisblüten liegt die mittlere Tagesdosis jedoch bei 249mg und damit weit über jeglicher Dosierungsempfehlung zu therapeutischen Zwecken, die bisher wissenschaftlich untersucht und publiziert wurde. In nahezu 75% der Fälle wurde durch die Anwendung von Cannabisarzneimitteln eine Besserung der Symptomatik erreicht. Nebenwirkungen waren häufig, aber in der Regel nicht schwerwiegend. Müdigkeit und Schwindel (insbesondere bei Frauen) traten sehr häufig auf. In einem Drittel der Fälle wurde die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen, hauptsächlich aufgrund fehlender Wirkung (38,5%). In 25,9% waren Nebenwirkungen der Abbruchgrund, in 20,2% das Versterben der Patientin bzw. des Patienten. In 70% der Fälle wurde eine Besserung der Lebensqualität berichtet. Mit Cannabisblüten behandelte Patientinnen und Patienten bewerten den Therapieerfolg grundsätzlich höher, brechen die Therapie seltener ab und geben seltener Nebenwirkungen an. Lediglich die Nebenwirkung „euphorisierende Wirkung“ wird dreimal häufiger berichtet als bei den anderen Cannabisarzneimitteln. Bei gleichzeitig sehr hohen THC-Dosen, dem hohen Männeranteil und dem geringen Durchschnittsalter sollten Ärztinnen und Ärzte die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit bei der Therapieplanung mit Cannabisblüten beachten. Die Daten der Begleiterhebung können klinische Studien in keiner Weise ersetzen, bilden jedoch eine wertvolle Grundlage für die Planung und Durchführung ebendieser.

### **Rechtsgrundlage**

Mit dem Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften, das am 10. März 2017 in Kraft getreten ist, wurde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beauftragt, eine nicht-interventionelle Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchzuführen.<sup>1</sup> Datenumfang und Verfahren zur Begleiterhebung wurden durch Rechtsverordnung vom 23.03.2017 geregelt.<sup>2</sup> Die Begleiterhebung erfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten denen die Übernahme der Behandlungskosten durch die gesetzliche Krankenversicherung auf Antrag nach § 31 Absatz 6 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) gewährt wurde.<sup>3</sup>

### **Hintergrund**

Vor Inkrafttreten des o.g. Gesetzes verfügten mehr als 1100 Patientinnen und Patienten über eine Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 Betäubungsmittelgesetz (BtMG) zum Erwerb von Cannabis zum Zweck der ärztlich begleiteten Selbsttherapie. Die Ausnahmeerlaubnisse wurden nach individueller Prüfung der Voraussetzungen durch das BfArM erteilt. Wegen fehlender rechtlicher Voraussetzungen durften Ärztinnen und Ärzte die Selbsttherapie der Patientinnen und Patienten lediglich begleiten, jedoch keine Verschreibungen vornehmen oder strikte Therapievorgaben machen. Seit dem 10. März 2017 können neben den bereits verfügbaren Cannabisarzneimitteln Sativex® und Canemes® sowie dem Rezepturarzneimittel Dronabinol auch Cannabis-Blüten oder nicht als Fertigarzneimittel zugelassene Cannabis-Extrakte auf einem Betäubungsmittel(BtM)-Rezept verschrieben werden. Wie bei der Verschreibung anderer Arzneimittel auch, stellen Ärztinnen und Ärzte die Indikation zur Therapie mit Cannabisarzneimitteln und müssen diese u.a. in Übereinstimmung mit § 13 BtMG verantworten. Liegen die Voraussetzungen nach § 31 Absatz 6 SGB V vor, haben die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für die Therapie mit Cannabisarzneimitteln zu tragen.

## **Ziele**

Die zwischen März 2017 und März 2022 durchgeführte Begleiterhebung diente der Sammlung und Auswertung anonymisierter Behandlungsdaten zu Cannabisarzneimitteln, die entsprechend § 31 Absatz 6 SGB V verschrieben wurden. Diese Behandlungsdaten mussten von der verschreibenden Ärztin bzw. dem verschreibenden Arzt erhoben und dem BfArM übermittelt werden. Ärztinnen und Ärzte blieben bei der Übermittlung der Daten ebenfalls anonym.

Die Ergebnisse der Begleiterhebung sind unter anderem Grundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), um die zukünftige Übernahme der Behandlungskosten im Rahmen einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln nach SGB V zu regeln.

### **Kommentierung des BfArM**

Die vorliegende Erhebung von Behandlungsdaten zu Cannabisarzneimitteln ist ein wichtiges wissenschaftliches Instrument, um insbesondere Hinweise zu Anwendungsgebieten und der sicheren Anwendung dieser Arzneimittel zu erhalten. Eine reine Erhebung von Daten, wie in dieser Begleiterhebung, ist jedoch in ihrer Aussagekraft begrenzt und kann wissenschaftliche Studien, die im Bereich der Arzneimittelzulassung häufig als sogenannte doppelt verblindete Placebo-kontrollierte Studien (also Studien, bei denen weder die behandelnden Ärztinnen und Ärzte noch die behandelten Patientinnen und Patienten wissen, ob sie ein Arzneimittel oder ein Scheinmedikament verabreicht bekommen bzw. zur Einnahme erhalten haben) durchgeführt werden, in keiner Weise ersetzen. Mit Daten der Begleiterhebung kann ein Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln nicht erbracht werden. Der ausdrückliche politische Wille (der auch durch die Einstimmigkeit bei Verabschiedung des Gesetzes im Bundestag zum Ausdruck gebracht wurde) in der Begleiterhebung sowohl Patientinnen und Patienten als auch Ärztinnen und Ärzte zu anonymisieren und zudem eine Pseudonymisierung nicht vorzusehen, hatte erheblichen Einfluss auf Durchführung und Auswertung der Begleiterhebung. Weder konnte geprüft werden, ob Ärztinnen und Ärzte überhaupt ihrer Pflicht zur Meldung der Daten nachgekommen sind, noch konnte bei fraglich fehlerhaften Daten eine Klärung erfolgen. Wurden einzelne Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Cannabisarzneimitteln behandelt und wurde für jede dieser Behandlungen eine Meldung in der Begleiterhebung abgegeben, so konnten diese Daten nicht zusammengeführt werden. Genauso wenig wie die Daten von Patientinnen und Patienten, zu denen nach einem Jahr der Behandlung sowie zum Ablauf der Begleiterhebung, zwischen dem 1.1.2022 und dem 31.03.2022, Daten übermittelt wurden. Diese und weitere begrenzende Faktoren müssen bei der Bewertung der dargestellten Ergebnisse berücksichtigt werden. Nichtsdestotrotz liefert die Begleiterhebung wichtige Daten zu möglichen Anwendungsgebieten von Cannabisarzneimitteln, zu Nebenwirkungen in der Anwendung, zur Wirkung auf spezifische Symptome einer Erkrankung und auch zu Patientencharakteristika, wie Alter und Geschlecht. All diese Daten können eine bedeutsame Grundlage für weiterführende klinische Studien sein, wie das BfArM sie bereits seit Jahren einfordert. Insofern ist es sehr ermutigend, dass in jüngster Zeit klinische Studien mit Cannabisarzneimitteln, auch in Deutschland, begonnen wurden.<sup>4</sup>

### **Ablauf der Datenerhebung**

Die Erhebung der Daten erfolgte zwischen dem 30.03.2017 und dem 31.03.2022. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte mussten die Daten erstmals nach einem Jahr der Therapie mit einem Cannabisarzneimittel übermitteln oder nach Beendigung der Therapie, wenn dieser Zeitpunkt vor Ablauf eines Jahres lag. Wurden Daten zu Patientinnen und Patienten zwischen dem 30.03.2017 und

dem 31.12.2021 übermittelt und befanden sich diese Patientinnen und Patienten nach dem 31.12.2021 weiterhin in Behandlung so mussten Vertragsärztinnen und Vertragsärzte spätestens bis zum 31.03.2022 einen weiteren Erhebungsbogen an das BfArM übermitteln. Nach der Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung (CanBV) in Verbindung mit § 31 Absatz 6 SGB V bestand die Verpflichtung zur Übermittlung dieser Daten.

### **Methode**

Die Laufzeit der Begleiterhebung reicht vom 30.03.2017 bis zum 31.03.2022 mit einer Sonderregelung für die Dateneingabe nach dem 31.12.2021. Die Erhebung betraf alle Patientinnen und Patienten, die im genannten Zeitraum mit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschriebenen Cannabisarzneimitteln behandelt wurden. Ausgenommen waren die Fälle, in denen die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® entsprechend der zugelassenen Anwendungsgebiete verordnet wurden. Die Übermittlung der Daten zur Begleiterhebung erfolgte über ein Onlineportal, welches vom BfArM betrieben wurde. Ärztinnen und Ärzte übermittelten dem BfArM die für die Begleiterhebung erforderlichen Daten in anonymisierter Form. Über diese Übermittlung war die oder der Versicherte vor Verordnung von Cannabisarzneimitteln von der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt zu informieren. Ein entsprechendes Informationsblatt wurde auf der Website des BfArM zum Download zur Verfügung gestellt. Um den Aufwand für Ärztinnen und Ärzte möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich Daten erhoben, die innerhalb der Praxisroutine ohnehin in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert werden. Zusätzliche Untersuchungen und weitere Befragungen der Patientinnen und Patienten waren nicht erforderlich. Folgende Angaben waren - entsprechend der Vorgaben in der CanBV - über das Onlineportal zu übermitteln:

1. Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten.
2. Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.
3. Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.
4. Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.
5. Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.
6. Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.
7. Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.
8. Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.
9. Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.
10. Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.
11. Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.

12. Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.

13. Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.

14. Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten.

Die Datenerfassung erfolgte mit der Online-Umfrage-Applikation LimeSurvey, die Auswertung mit der Statistik- und Analyse-Software SPSS® (IBM®) und die Tabellenkalkulation mit Excel. Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon und das Fertigarzneimittel Sativex® wurden getrennt voneinander ausgewertet. Die Auswertung erfolgte zunächst rein deskriptiv mit der Berechnung des Medians zu stetigen Variablen und von Häufigkeiten und Prozentangaben zu kategorialen Variablen. Der Aufbau der Befragung in LimeSurvey ist Anlage 1 zu entnehmen.

Die Auswertung der Datensätze lässt eine Zuordnung zu folgenden Patientengruppen zu:

- Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Cannabisarzneimittel begonnen und innerhalb eines Jahres wieder beendet wurde;
- Patientinnen und Patienten, die mit dem gleichen Cannabisarzneimittel mindestens zwölf Monate behandelt wurden;
- Patientinnen und Patienten, die länger als zwölf Monate mit dem gleichen Cannabisarzneimittel behandelt wurden und sich nach dem 31. Dezember 2021 noch in Behandlung befanden;
- Patientinnen und Patienten, deren Behandlung nach dem 1. April 2021 begonnen und fortgeführt wurde und die im ersten Quartal 2022 eine Behandlungsdauer von zwölf Monaten noch nicht erreicht haben.

Die nachfolgende Auswertung bezieht sich auf alle vollständigen Datensätze der ersten beiden Patientengruppen, die bis zum 03.01.2022 erfasst wurden. Auswertungen zu den anderen Gruppen werden dem Bericht als Anhang 2 zugefügt.

## **Ergebnisse**

Bis zum 03.01.2022 waren insgesamt 16.809 vollständige Datensätze zur Begleiterhebung im BfArM eingegangen. (Vollständig bedeutet, dass zu allen 14 Punkten nach § 1 CanBV Eintragungen vorgenommen wurden. Da in der Befragung auch optionale Felder vorhanden waren, kann sich der Datenumfang je übermitteltem Fall unterscheiden.) Die Anzahl der übermittelten Fälle pro Monat ergibt sich aus Abbildung 1:

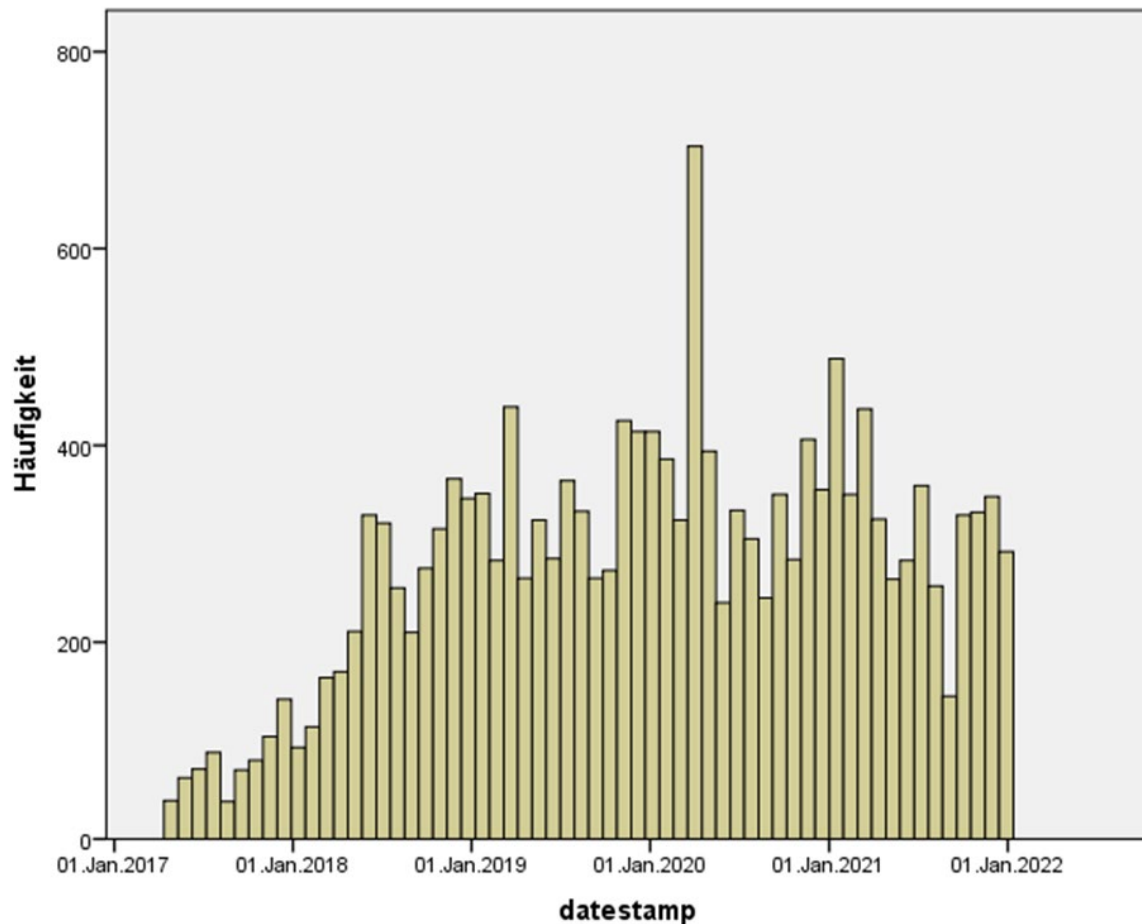


Abb.1 Fallzahlen in der Cannabis-Begleiterhebung, Anzahl der eingegebenen vollständigen Datensätze pro Monat:

Die vergleichsweise geringe Menge an Datensätzen im ersten Jahr ergibt sich aus der Tatsache, dass eine Datenübermittlung erst ein Jahr nach Beginn der Therapie erfolgen sollte. Lediglich bei Abbruch der Therapie vor Ablauf eines Jahres ist eine zeitnahe Meldung erforderlich gewesen. Im ersten Jahr nach Beginn der Erhebung wurden somit ausschließlich Datensätze von Patientinnen und Patienten gemeldet bei denen die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen wurde.

#### Diskussion

Auch wenn für die Meldung in der Begleiterhebung eine gesetzliche Verpflichtung bestand, war die Rücklaufquote relativ gering. Laut Handelsblatt wurden bei AOK, Barmer und Techniker Krankenkasse bis Ende 2020 etwa 70.000 Anträge auf Genehmigung einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung gestellt, von denen etwa zwei Drittel, also mehr als 46.000 genehmigt wurden.<sup>5</sup> Bei Hochrechnung der Zahlen auf alle gesetzlich Versicherten ist von mehr als 70.000 genehmigten Therapien bis Ende 2020 auszugehen, die alle in der Begleiterhebung hätten gemeldet werden müssen, wenn die Therapie tatsächlich begonnen wurde. Selbst bei sehr konservativer Betrachtung ist somit davon auszugehen, dass zu weit weniger als der Hälfte der Patientinnen und Patienten tatsächlich Daten in der Begleiterhebung vorliegen. Daten zu Patientinnen und Patienten, die privat versichert sind oder deren Kostenübernahmeantrag von der zuständigen Krankenkasse abgelehnt wurde, fließen nicht in die Erhebung ein.



### Zu Frage 1: Alter in Jahren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht der oder des Versicherten

Im Durchschnitt sind mit Cannabisarzneimitteln behandelte Patientinnen und Patienten 57 Jahre alt, wobei in allen Altersgruppen Behandlungsfälle vorhanden sind. Während bei Cannabisextrakten (58,5 Jahre), Dronabinol (60 Jahre), Nabilon (59 Jahre) und Sativex® (57,5 Jahre) das Alter nur leicht über dem Mittelwert liegt, fällt bei den Cannabisblüten ein Altersdurchschnitt von 45,5 Jahren auf. Im Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten (45,5 Jahre) und denen, die mit allen anderen Cannabisarzneimitteln (59,5 Jahre) behandelt werden, ergibt sich ein Altersunterschied von 14 Jahren.

Alter	Anzahl	Alters- median (J.)	Bereich	Mittelwert	Standard- abweichung
<b>Alle vollständigen Datensätze</b>	16809	57	0-103	57,1	17,14
<b>Cannabisblüten</b>	2773	46	0-93	45,5	13,72
<b>Cannabisextrakt</b>	1351	58	0-100	58,5	16,44
<b>Dronabinol</b>	10463	60	0-103	60	16,95
<b>Nabilon</b>	34	59	13-82	59	16,08
<b>Sativex®</b>	2188	57,5	0-96	57,5	16,33

Tab. 1.1 Alter der Patientinnen und Patienten nach verschriebenem Cannabisarzneimittel in Jahren

Im Durchschnitt sind mehr als 54% der mit Cannabisarzneimitteln behandelten Patientinnen und Patienten weiblich. Werden auch hier die mit Blüten behandelten Patientinnen und Patienten ausgeklammert, so liegt der Anteil gar bei 58,5%. Mehr als zwei Drittel (67,4%) der Patientinnen und Patienten, die mit Blüten behandelt werden, sind männlich. In drei Fällen wurde das Geschlecht „trans“ in einem Fall „divers“ angegeben. In sieben Fällen fehlte die Angabe.

Geschlecht	Männlich (%)	Weiblich (%) %
<b>Alle vollständigen Datensätze</b>	7705 (45,8)	9093 (54,1)
<b>Cannabisblüten</b>	1870 (67,4)	901 (32,5)
<b>Cannabisextrakt</b>	542 (40,1)	806 (59,7)
<b>Dronabinol</b>	4296 (41,1)	6162 (58,9)
<b>Nabilon</b>	15 (44,1)	19 (55,9)
<b>Sativex®</b>	983 (44,9)	1205 (55,1)

Tab. 1.2 Anzahl der Patientinnen (weiblich) und Patienten (männlich) nach verschriebenem Cannabisarzneimittel

Die nachfolgenden Populationspyramiden zeigen die männlichen und weiblichen Behandlungsfälle nach fünf bzw. acht Alterskategorien, bezogen auf alle vollständigen Datensätze. Der hohe Männeranteil bei unter 40-jährigen wird in der Darstellung nach acht Alterskategorien besonders deutlich.

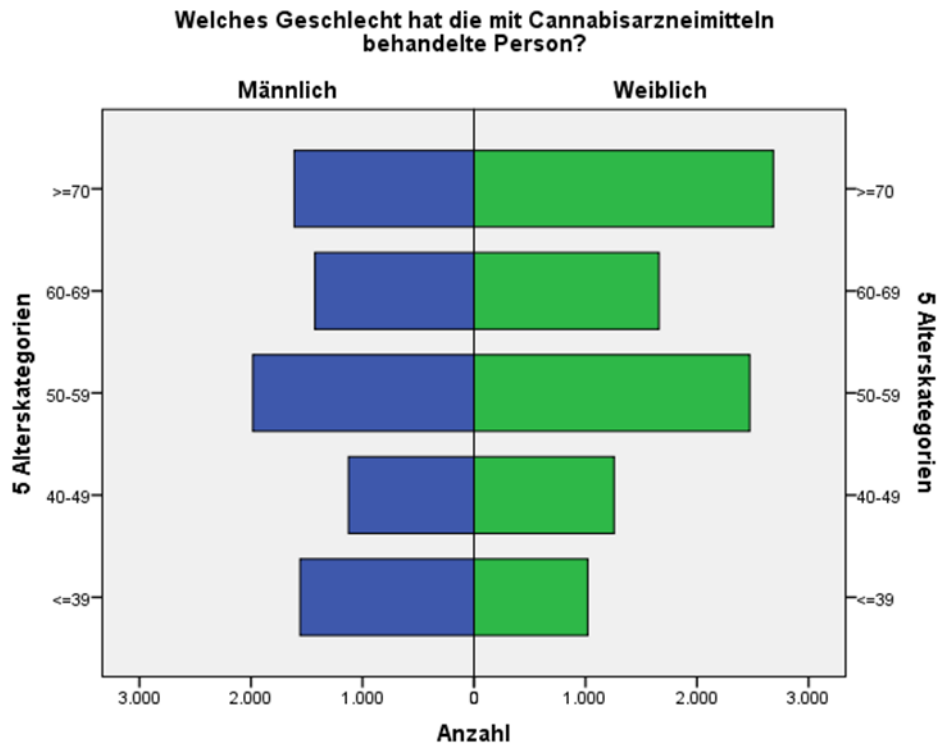


Abb. 1.1 Populationspyramide, fünf Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

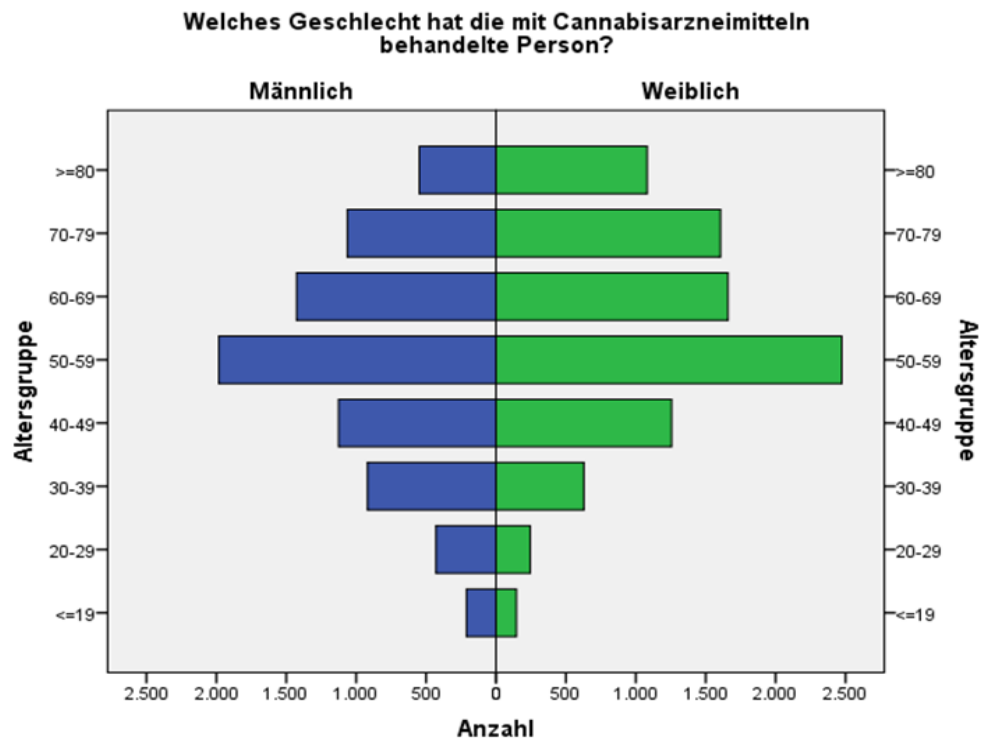


Abb. 1.2 Populationspyramide, acht Alterskategorien, Jahre, Gesamtheit der vollständigen Datensätze

## Diskussion

Sehr auffällig, jedoch nicht leicht erklärbar ist, dass die mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten deutlich jünger und in mehr als zwei Drittel der Fälle männlich sind. Wie später noch gezeigt wird, werden Cannabisblüten häufiger bei Tic-Störungen, ADHS, Clusterkopfschmerz und auch bei mit Sativex® vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose eingesetzt, die im Durchschnitt jünger und bezüglich der drei erstgenannten Erkrankungen auch häufiger männlich sind als z.B. chronische Schmerzpatientinnen und -patienten. Als alleinige Erklärung reicht dies allerdings nicht aus. Vermutlich verfügen mehr Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt werden über Vorerfahrungen aus dem illegalen Erwerb von Cannabisblüten (der bei Männern deutlich häufiger vorliegt als bei Frauen), wie es sich schon vor 2017 bei den Inhabern einer Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 BtMG zum Erwerb von Cannabis zum Zweck der Selbsttherapie zeigte.

Diskutiert wird auch, ob es alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Rezeptor-Expression und der Funktionalität des Endocannabinoidsystems gibt.<sup>6</sup>

**Zu Frage 2: Diagnose gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 des SGB V begründet sowie alle weiteren Diagnosen gemäß ICD-10.**

In der Begleiterhebung war die Eingabe einer Hauptdiagnose, die die Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel begründet, obligat. Optional konnten insgesamt bis zu drei Hauptdiagnosen und bis zu drei Nebendiagnosen angegeben werden. Nachfolgend werden in einer ersten Übersicht (Tabelle 2.1) die häufigsten Diagnosegruppen und einzelne ausgewählte Diagnosen genannt und anschließend als Balkendiagramm bezüglich der angewendeten Cannabisarzneimittel dargestellt. Hierbei sind Doppelnennungen möglich, da alle Hauptdiagnosen ausgewertet wurden und sich Überschneidungen zwischen Hauptgruppen wie z.B. Schmerz und Einzeldiagnosen wie z.B. Migräne ergeben. Aufgrund der geringen Fallzahl werden die Fälle zu Nabilon nicht aufgeführt. Eine differenziertere Darstellung findet sich in Anhang 1 zu Frage 2.

Erkrankung bzw. Symptomatik	Fallzahl gesamt	Anteil in % aller Fälle (16809)	Anteil in % aller Fälle mit Cannabis- blüten (2773)	Anteil in % aller Fälle mit Cannabis- extrakt (1351)	Anteil in % aller Fälle mit Dronabinol (10463)	Anteil in % aller Fälle mit Sativex® (2188)
Schmerz	12842	76,4	66,8	88,8	78,0	73,5
Neubildung	2434	14,5	10,5	8,1	18,0	5,9
Spastik	1607	9,6	13,9	3,8	7,1	19,7
Anorexie/Wasting	852	5,1	3,7	1,8	6,7	1,2
Multiple Sklerose	989	5,9	12,5	3,2	4,2	7,3
Übelkeit/Erbrechen	376	2,2	0,8	0,9	3,1	0,5
Depression	471	2,8	4,7	2,8	2,4	2,3
Migräne	332	2,0	2,9	2,9	1,6	2,2
ADHS	163	1,0	5,2	0,2	0,1	0,4
Appetitmangel/ Inappetenz	198	1,2	0,8	0,3	1,6	0,2
Darmkrankheit, entzündlich,	182	1,1	3,2	1,0	0,6	1,0
Epilepsie	157	0,9	0,9	1,0	1,0	0,6
Tic-Störung inkl. Tourette-Syndrom	105	0,6	1,5	0,8	0,2	1,2
Restless-Legs-Syndrom	165	1,0	0,9	1,3	0,9	1,5
Insomnie/ Schlafstörung	150	0,9	1,8	0,7	0,8	0,5
Cluster-Kopfschmerz	99	0,6	1,3	0,5	0,3	1,1

Tab. 2.1 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen, die eine Behandlung mit Cannabisarzneimitteln begründen (Auswahl, Doppelnennungen möglich).

Im Balkendiagramm der Abbildung 2.1 werden die in der Tabelle genannten Diagnosen entsprechend ihrer Häufigkeit in Bezug auf das jeweils verwendete Cannabisarzneimittel (entsprechend der Spalten 4-7 der Tabelle) dargestellt.

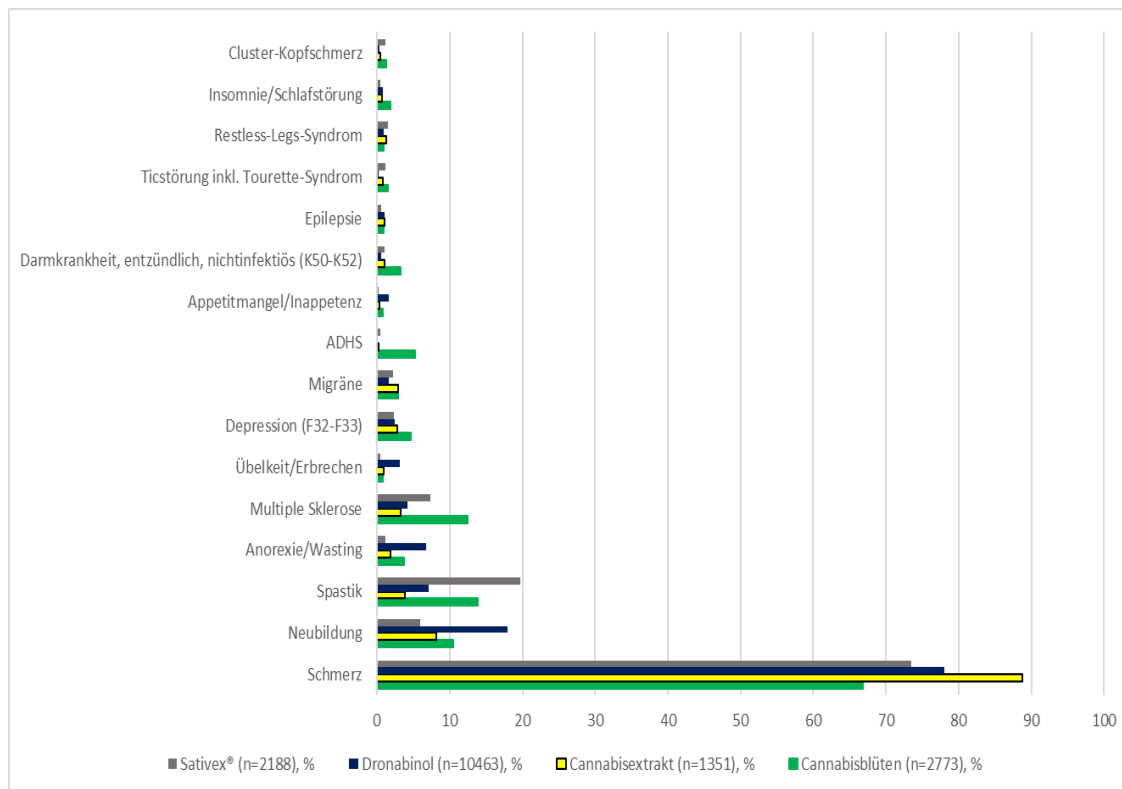


Abb. 2.1 Häufigkeit erster Hauptdiagnosen nach verwendetem Cannabisarzneimittel (Auswahl, Doppelnennungen möglich)

## Diskussion

Wie bereits in den Zwischenauswertungen zur Begleiterhebung dargestellt, ist Schmerz die mit Abstand am häufigsten genannte Hauptdiagnose.<sup>7,8,9,10</sup> Bei mehr als drei Viertel der Patientinnen und Patienten werden chronische Schmerzen unterschiedlicher Ursache mit Cannabisarzneimitteln behandelt. Bei den mit Cannabisextrakten behandelten Patientinnen und Patienten liegt der Anteil mit nahezu 90% noch höher, bei der Anwendung von Cannabisblüten mit etwa 67% niedriger. Die Blüten werden hingegen bei ADHS, entzündlichen Darmerkrankungen oder Tic-Störungen, wie dem Tourettesyndrom, häufiger angewendet als andere Cannabisarzneimittel. Auffällig auch die hohe Anwendungsquote von Blüten bei Multipler Sklerose und Spastik. Zur Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose steht das Fertigarzneimittel Sativex® zur Verfügung. Patientinnen und Patienten mit einer Spastik und/oder Multipler Sklerose wurden in bis zu 45,5% mit Sativex® therapiert bevor sie Cannabisblüten erhalten haben. (Siehe hierzu auch die Darstellung in Anhang 1 zu Frage 2.) Dies spricht in dieser Patientengruppe für eine nicht ausreichende Wirkung von Sativex® bzw. eine schlechte Verträglichkeit. Bei der Patientengruppe mit Neubildungen ist zu beachten, dass die Behandlung mit Cannabisarzneimitteln nicht der Therapie der Tumorerkrankung, sondern der Therapie von Symptomen wie Schmerzen oder Übelkeit und Erbrechen bzw. Appetitlosigkeit dient. Wird bei der Bewertung der Indikationen berücksichtigt, dass zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose, von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie und Anorexie/Wasting mit Sativex® (Nabiximols), Canemes® (Nabilon) und Marinol® (Dronabinol) (letzteres u.a. in den USA) grundsätzlich zugelassene Cannabisarzneimittel zur Verfügung stehen, ist chronischer Schmerz die zentrale Indikation für die Cannabisarzneimittel angewendet werden. Dies spiegelt sich ebenfalls in den verfügbaren Publikationen zur Anwendung von Cannabis zu therapeutischen Zwecken wieder, die sich überwiegend auf die Behandlung von Schmerzen beziehen.<sup>11</sup> Ein arzneimittelrechtlich zugelassenes Cannabisarzneimittel zur Behandlung chronischer Schmerzen ist allerdings bisher nicht verfügbar.

**Zu Frage 3: Dauer der Erkrankung oder Symptomatik, die die Verordnung der Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V begründet.**

Wie Tabelle 3.1 zu entnehmen ist, bestand die Erkrankung bzw. Symptomatik, die bei den Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel auf Grundlage der Sonderregelung nach SGB V geführt hat, im Median seit acht Jahren. Für Dronabinol liegt die durchschnittliche Dauer bei sieben Jahren, für Cannabisblüten, Cannabisextrakte und Sativex® bei zehn Jahren, was besonders bemerkenswert für die mit Cannabisblüten therapierten Patientinnen und Patienten ist, die mit 45,5 Jahren vergleichsweise jung sind.

Erkrankungsdauer	Fallzahl	Median (Monate)	Bereich (Monate)	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Alle</b>	16798	96	1-1008	128,47	121,5
<b>Cannabisblüten</b>	2771	120	1-720	142,60	118,6
<b>Cannabisextrakt</b>	1351	120	1-780	139,21	119,8
<b>Dronabinol</b>	10457	84	1-1008	119,97	119,1
<b>Nabilon</b>	34	24	1-180	48,76	49,4
<b>Sativex®</b>	2185	120	1-888	145,86	133,5

Tab. 3.1 Dauer der Erkrankung bzw. Symptomatik in Monaten vor Behandlungsbeginn mit einem Cannabisarzneimittel (In 11 Fällen wurde fehlerhaft eine Behandlungsdauer von mehr als 99 Jahren angegeben. Diese Fälle wurden nicht berücksichtigt.)

#### Diskussion

Entsprechend der Anforderung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V, Cannabisarzneimittel nur dann anzuwenden, wenn eine schwere Erkrankung vorliegt, die mit anderen zur Verfügung stehenden Arzneimitteln nicht ausreichend therapiert werden kann, ist eine Erkrankungsdauer von durchschnittlich acht Jahren nicht überraschend. Auch Krankengeschichten von mehreren Jahrzehnten sind, insbesondere bei dem hohen Anteil chronischer Schmerzen, plausibel. Die vergleichsweise lange Erkrankungsdauer bei niedrigem Durchschnittsalter für die mit Cannabisblüten therapierten Patientinnen und Patienten ist am ehesten mit Unterschieden bei den behandelten Indikationen zu erklären. ADHS und Tic-Störungen, aber auch verschiedene Formen einer Spastik (z.B. bei infantiler Zerebralparese) treten in geringem Alter auf und zeigen einen sehr langen Krankheitsverlauf.

#### Zu Frage 4: Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe wie mangelnder Therapieerfolg, unverhältnismäßige Nebenwirkungen, Kontraindikation.

Aus vorgegebenen Kategorien konnten bis zu fünf Vortherapien ausgewählt werden. Die Angabe mindestens einer vorhergehenden Therapieform war erforderlich. Bleiben Patientinnen und Patienten, die mit Nabilon therapiert wurden, aufgrund der geringen Fallzahl bei der Bewertung außen vor, sind kaum Unterschiede zwischen den nach verwendetem Cannabisarzneimittel aufgeteilten Behandlungsgruppen erkennbar. Lediglich die mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten wurden weniger häufig mit Opioiden und überdurchschnittlich häufig mit anderen Therapiemaßnahmen behandelt.

Vorhergehende Therapien (Häufigkeit der Nennung, % der Fallzahl)	Alle (16809)	Cannabisblüten (2773)	Cannabisextrakt (1351)	Dronabinol (10463)	Nabilon (34)	Sativex® (2188)
Physikalische Therapiemaßnahme	8741 (52%)	1315 (47%)	709 (53%)	5456 (52%)	2 (6%)	1250 (57%)
Operative Therapiemaßnahme	4193 (25%)	571 (21%)	365 (27%)	2712 (26%)	6 (18%)	535 (25%)
Schmerztherapie mit nichtsteroidalen antientzündlichen Arzneimitteln (z.B. ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol, Naproxen etc.)	11156 (66%)	1694 (61%)	946 (70%)	7047 (67%)	5 (15%)	1452 (66%)
Schmerztherapie mit Opiaten/Opioiden (z.B. Morphin, Fentanyl, Buprenorphin etc.)	11748 (70%)	1659 (60%)	992 (73%)	7605 (73%)	12 (35%)	1467 (67%)
Therapie mit Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin etc.)	8435 (50%)	1358 (49%)	682 (51%)	5248 (50%)	11 (32%)	1134 (52%)
Andere Therapiemaßnahmen	5047 (30%)	1055 (38%)	313 (23%)	2854 (27%)	4 (12%)	681 (31%)

Tab. 4.1 Häufigkeit der Durchführung spezifischer Therapiemaßnahmen vor der Behandlung mit Cannabisarzneimitteln

#### Diskussion

Aufgrund der sehr geringen Fallzahl erfolgt auch an dieser Stelle keine Kommentierung zur Anwendung von Nabilon. Bezüglich der vorhergehenden Therapien ergeben sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den nach angewendetem Cannabisarzneimittel aufgeteilten Behandlungsgruppen. Dennoch fällt eine insgesamt geringere Quote von Vorbehandlungen mit Schmerzmitteln in der Gruppe der mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten auf, die wiederum häufiger mit anderen Therapiemaßnahmen vorthherapiert wurden. Diese Abweichung von den Durchschnittswerten ist insbesondere durch Unterschiede bei den Indikationen erklärbar. Zwar macht die Gruppe der chronischen Schmerzpatienten, die bei protrahiertem Krankheitsverlauf grundsätzlich häufig mit Opioiden behandelt werden, auch bei den mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten mit fast 67% die größte Behandlungsgruppe aus, allerdings liegt der Anteil in den anderen Behandlungsgruppen mit 73 bis 89% deutlich darüber. Die in der Behandlungsgruppe Cannabisblüten im Verhältnis deutlich stärker vertretenen Erkrankungen, wie Spastik, Multiple Sklerose, Tourette-Syndrom, ADHS, Depression und auch entzündliche Darmerkrankungen werden nur selten mit Opioiden behandelt.

**Zu Frage 5: Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag und ob von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht wurde.**

Bevor das am 10.03.2017 in Kraft getretene Gesetz die Möglichkeiten zur Verschreibung von Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausweitete, waren mehr als eintausend Patientinnen und Patienten im Besitz einer Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 BtMG, die ihnen den Erwerb von Cannabisblüten bzw. -extrakten in Apotheken zu medizinischen Zwecken ermöglichte. Bis zu 877 Erlaubnisinhaber, von denen etwa 90% von der Erlaubnis auch Gebrauch gemacht hatten, wurden nach Inkrafttreten des Gesetzes mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung therapiert. (Da in der Begleiterhebung, nach Wechsel eines Cannabisarzneimittels, auch mehrere Meldungen zu einer Patientin bzw. einem Patienten vorliegen können, kann die Gesamtzahl der ermittelten Erlaubnisinhaber auch leicht unter 877 liegen.) Allerdings wurden weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten weiterhin mit Cannabisblüten bzw. Cannabisextrakten behandelt. Mehr als 46% erhielten Dronabinol, etwa 7 % Sativex®.

Lag Ausnahmeerlaubnis vor?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
<b>Alle vollständigen Datensätze (n=16809)</b>	877 (5,2%)	13596 (80,9%)	2336 (13,9%)
<b>Cannabisblüten (n=2773)</b>	358 (12,9%)	2024 (73,0%)	391 (14,1%)
<b>Cannabisextrakt (n=1351)</b>	49 (3,6%)	1115 (82,5%)	187 (13,8%)
<b>Dronabinol (n=10463)</b>	405 (3,9%)	8566 (81,9%)	1492 (14,3%)
<b>Nabilon (n=34)</b>	1 (2,9%)	26 (76,5%)	7 (20,6%)
<b>Sativex® (n=2188)</b>	64 (2,9%)	1865 (85,2%)	259 (11,8%)

Tab. 5.1 Angaben zum Vorliegen einer Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Wurde von Ausnahmeerlaubnis Gebrauch gemacht?	Ja (Häufigkeit, %)	Nein (Häufigkeit, %)	Nicht bekannt (Häufigkeit, %)
<b>Gesamt (n=877)</b>	784 (89,4%)	54 (6,2%)	39 (4,4%)
<b>Cannabisblüten (n=358)</b>	327 (91,3%)	22 (6,1%)	9 (2,5%)
<b>Cannabisextrakt (n=49)</b>	45 (91,8%)	2 (4,1%)	2 (4,1%)
<b>Dronabinol (n=405)</b>	354 (87,4%)	25 (6,2%)	26 (6,4%)
<b>Nabilon (n=1)</b>	1 (100%)	-	-
<b>Sativex® (n=64)</b>	57 (89,1%)	5 (7,8%)	2 (3,1%)

Tab. 5.2 Angaben zum Gebrauch der Ausnahmeerlaubnis nach Cannabisarzneimittel

Grundsätzlich weichen die Indikationen in dieser speziellen Gruppe nicht von den Indikationen aller gemeldeten Patientinnen und Patienten ab. Bei mehr als zwei Drittel der 877 Fälle (in der Gesamtpopulation sind es etwa 76%) lagen Schmerzen als eine der drei Hauptdiagnosen vor. In 13% der Fälle eine Spastik (9,6% in der Gesamtpopulation), bei 5% Anorexie/Wasting (5,2% in der Gesamtpopulation), selten Übelkeit und Erbrechen (2,2% in der Gesamtpopulation) und in 15% sonstige Diagnosen. Siehe hierzu auch Anhang 1 zu Frage 5.



## Diskussion

Die Angaben in dieser Kategorie sind insofern von Interesse als die Fortführung der Therapie nicht zwingend mit Cannabisblüten erfolgte, auch wenn diese im Rahmen der Ausnahmeerlaubnisse in mehr als 90% der Fälle genutzt wurden. In nahezu der Hälfte der Fälle wurde nach Genehmigung der Krankenkasse Dronabinol verordnet. In Nachbetrachtung der Verfahren zur Erteilung der Ausnahmeerlaubnisse wird deutlich, wie die fehlende Bereitschaft bzw. die fehlende Möglichkeit der Krankenkassen, die Kosten für das stets als Rezepturarzneimittel verfügbare Dronabinol zu übernehmen, zu mehr Anträgen auf Erteilung einer Erlaubnis zum Erwerb von Cannabisblüten führte. Für die Patientinnen und Patienten war dadurch vor Inkrafttreten der gesetzlichen Änderung am 10.03.2017 wenig gewonnen. Viele konnten weder die Kosten für Dronabinol noch die Kosten für Cannabisblüten übernehmen.

### Zu Frage 6: Fachrichtung der verordnenden Vertragsärztin oder des verordnenden Vertragsarztes.

Fachärztinnen und -ärzte für Anästhesiologie sind mit 52,5% die in der Begleiterhebung am häufigsten meldenden Ärztinnen und Ärzte, gefolgt von Ärztinnen und Ärzten der Allgemeinmedizin (15%), der Neurologie (12,7%), Inneren Medizin (8,4%) sowie physikalischer und rehabilitativer Medizin (4%). Die genannten Facharztgruppen sind somit für mehr als 90% der Verschreibungen von Cannabisarzneimitteln verantwortlich. Bezogen auf die verwendeten Arzneimittel fällt bei Anästhesisten eine Priorisierung von Cannabisextrakten, Sativex® und Dronabinol auf, wo hingegen Allgemeinmediziner überdurchschnittlich häufig Cannabisblüten verordnen. Sie meldeten insgesamt lediglich 15% der Behandlungen in der Begleiterhebung, zeichnen jedoch für 30,6% der Behandlungen mit Cannabisblüten verantwortlich.

Mehr als 60% der Patientinnen und Patienten wurden von Ärztinnen und Ärzten mit der Zusatzbezeichnung ‚spezielle Schmerztherapie‘ behandelt. Bei 37,8% der Fälle lag die Zusatzbezeichnung ‚Palliativmedizin‘ vor. Wie in der Fachrichtung Anästhesiologie fällt auch bei den Schmerztherapeutinnen und -therapeuten (die in vielen Fällen aus dem Bereich Anästhesie stammen) eine Priorisierung von Cannabisextrakten, Dronabinol und Sativex® auf und eine im Verhältnis deutlich seltenere Nutzung von Cannabisblüten.

Fachrichtung (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabisblüten (n=2773)	Cannabisextrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
<b>Allgemeinmedizin</b>	2523 (15,0%)	849 (30,6%)	120 (8,9%)	1284 (12,3%)	11 (32,4%)	259 (11,8%)
<b>Anästhesiologie</b>	8830 (52,5%)	767 (27,7%)	925 (68,5%)	5879 (56,2%)	11 (32,4%)	1248 (57,0%)
<b>Innere Medizin</b>	1412 (8,4%)	329 (11,9%)	63 (4,7%)	902 (8,6%)	6 (17,6%)	112 (5,1%)
<b>Kinder- und Jugendmedizin</b>	222 (1,3%)	2 (0,1%)	11 (0,8%)	206 (2,0%)	0	3 (0,1%)
<b>Neurologie</b>	2130 (12,7%)	467 (16,8%)	121 (9,0%)	1096 (10,5%)	4 (11,8%)	442 (20,2%)
<b>Orthopädie und Unfallchirurgie</b>	191 (1,1%)	38 (1,4%)	9 (0,7%)	136 (1,3%)	0	8 (0,4%)
<b>Physikalische und Rehabilitative Medizin</b>	665 (4,0%)	78 (2,8%)	66 (4,9%)	493 (4,7%)	0	28 (1,3%)
<b>Psychiatrie und Psychotherapie</b>	302 (1,8%)	142 (5,1%)	23 (1,7%)	103 (1,0%)	0	34 (1,6%)
<b>Sonstiges</b>	534 (3,2%)	101 (3,6%)	13 (1,0%)	364 (3,5%)	2 (5,9%)	54 (2,5%)

Tab. 6.1 Fachrichtung der verordnenden Ärztinnen und Ärzte. (Unter „Sonstiges“ werden alle Fachrichtungen mit einem Anteil unter einem Prozent zusammengefasst.)

Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis- blüten (n=2773)	Cannabis- extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
	10129 (60,3%)	918 (33,1%)	1070 (79,2%)	6719 (64,2%)	14 (41,2%)	1408 (64,4%)

Tab. 6.2 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung spezielle Schmerztherapie

Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“ (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabis- blüten (n=2773)	Cannabis- extrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
	6351 (37,8%)	588 (21,2%)	462 (34,2%)	4698 (44,9%)	16 (47,1%)	587 (26,8%)

Tab. 6.3 Fachärztinnen und -ärzte mit Zusatzbezeichnung Palliativmedizin

Weiterführende Darstellungen finden sich in Anhang 1 zu Frage 6.

## Diskussion

Während mehr als 52% der Meldungen in der Begleiterhebung von Fachärztinnen und -ärzten für Anästhesiologie stammen, sind die vereinfachend als Arztgruppen der hausärztlichen Versorgung zusammengefasst mit weniger als 25% an den Meldungen beteiligt.

Diese Daten decken sich nicht mit den bislang bekannten Krankenkassenauswertungen. Die BARMER-Krankenkasse hatte 2018 erste Daten zu den Facharztgruppen veröffentlicht, wonach der Bereich Anästhesiologie lediglich mit 7,2% an den Verschreibungen beteiligt war.<sup>12</sup> 38,8% der verschreibenden Ärztinnen und Ärzte stammten aus der hausärztlichen Versorgung und 29% aus der Neurologie. Allerdings ist zu bedenken, dass die Verordnungen von Sativex® zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose bei der Berechnung ebenfalls berücksichtigt wurden, was in der Begleiterhebung nicht der Fall war, da es sich hierbei um die Verordnung eines Fertigarzneimittels entsprechend der zugelassenen Indikation handelt. Daten der Techniker Krankenkasse (TK) aus 2017 zeigen jedoch ähnliche Ergebnisse.<sup>13</sup> Hausärztinnen und -ärzte versorgen mehr als 32% der Patientinnen und Patienten mit Cannabisarzneimitteln, der Bereich Anästhesiologie ist mit lediglich 8,3% vertreten. Bei der TK-Auswertung ist der Bereich Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie mit 39% der Behandlungen führend. Daten der BKK Oil zeigen für die Jahre 2017 bis 2019 ähnliche Tendenzen, auch wenn sich diese auf die Kosten durch Cannabisarzneimittel und nicht die Zahl der Fälle beziehen.<sup>14</sup> Nahezu die Hälfte der Kosten entsteht durch Verordnungen von Ärztinnen und Ärzten der Inneren und der Allgemeinmedizin. Es folgen die Neurologie mit etwa 17% und die Anästhesiologie mit ca. 11%. Auch die IQVIA Collaboration GmbH stellt bei den Verordnungen von Cannabisarzneimitteln über die letzten Jahre eine sich nur wenig verändernde Verteilung fest.<sup>15</sup> In 2020 erfolgten 35% der Verschreibungen durch Allgemeinmediziner und Internisten, 15% durch Neurologen und 9% durch Anästhesisten. 23% der Verschreibungen erfolgten in Ambulanzen und medizinischen Versorgungszentren und müssten demnach unterschiedlichen Facharztgruppen zugeordnet werden.

Die Meldungen in der Begleiterhebung stellen somit nicht die Versorgungsrealität dar. Der sehr hohe Anteil an Meldungen durch Fachärztinnen und -ärzte der Anästhesiologie lässt vermuten, dass diese konsequenter an der Begleiterhebung teilgenommen haben und insbesondere Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung offensichtlich einen großen Teil ihrer mit Cannabisarzneimitteln behandelten Patientinnen und Patienten nicht gemeldet haben. Dies muss bei Bewertung aller Ergebnisse der Begleiterhebung berücksichtigt werden.

Auffällig ist die Bevorzugung einzelner Cannabisarzneimittel durch die verschiedenen Facharztgruppen. Während z.B. Anästhesisten etwa zwei Drittel ihrer Patientinnen und Patienten mit Dronabinol behandeln und Cannabisblüten in weniger als 10% der Fälle verschreiben, verwenden Allgemeinmediziner bei mehr als einem Drittel ihrer Patientinnen und Patienten die Blüten. Neurologen hingegen verwenden in 50% der Fälle Dronabinol und in je 20% ihrer Fälle Sativex® bzw. Cannabisblüten. Die unterschiedliche Priorisierung ist einerseits sicher durch die behandelten Krankheitsbilder zu erklären, kann zudem durch wirtschaftliche Aspekte und im Einzelfall durch Vorlieben von Patientinnen und Patienten bei der Verwendung von Cannabisblüten beeinflusst sein.

### Zu Frage 7: Genaue Bezeichnung der verordneten Leistung nach § 31 Absatz 6 Satz 1 des SGB V.

Mit großem Abstand am häufigsten (62,2 % der Fälle) wurde bei den in der Begleiterhebung gemeldeten Patientinnen und Patienten Dronabinol angewendet. Der Anteil für die Cannabisblüten lag bei 16,5%, für Extrakte bei 8% und für Sativex® bei 13%. Nabilon wurde nur selten angewendet.

Alle vollständigen Datensätze, Anzahl	Cannabisblüten (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt (Häufigkeit, %)	Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®) (Häufigkeit, Prozent)	Nabilon (z.B. Canemes®) (Häufigkeit, Prozent)	Sativex® (Häufigkeit, Prozent)
16809	2773(16,5%)	1351(8,0%)	10463(62,2%)	34(0,2%)	2188(13,0%)

Tab. 7.1 Anteil der verwendeten Cannabisarzneimittel

Bei Betrachtung der einzelnen Cannabisarzneimittel über die Zeit fällt eine im Verlauf immer häufigere Anwendung von Extrakten auf. Während für die anderen Cannabisarzneimittel im zweiten bis vierten Jahr der Erhebung eine jeweils ähnliche Behandlungshäufigkeit zu beobachten ist, nahm die Verschreibung von Cannabisextrakten auf das Siebenfache zu. Die Zahlen aus dem letzten Jahr der Erhebung (siehe Tabelle 7.2) enthalten Doppelmeldungen von Patientinnen und Patienten zu denen bereits in den ersten vier Jahren eine Übermittlung von Daten erfolgte und die sich nach dem 01.01.2022 noch in Behandlung befanden. Doch auch hier ist sichtbar, wie die Anzahl der Verschreibungen von Extrakten überproportional zugenommen hat.

	Erstes Jahr: Laufzeitbeginn bis 31März2018	Zweites Jahr: 01April2018 bis 31März2019	Drittes Jahr: 01April2019 bis 31März2020	Viertes Jahr: 01April2020 bis 31März2021	Fünftes Jahr: 01April2021 bis Laufzeitende
Cannabisblüten	255	793	706	616	988
Cannabisextrakt	7	76	227	534	1610
Dronabinol (z.B. als Rezeptur oder Marinol®)	656	2424	3012	2746	3663
Nabilon (z.B. Canemes®)	9	11	8	5	3
Sativex®	161	466	597	656	838

Tab. 7.2 Zahl der übermittelten Fälle nach Jahr und Cannabisarzneimittel

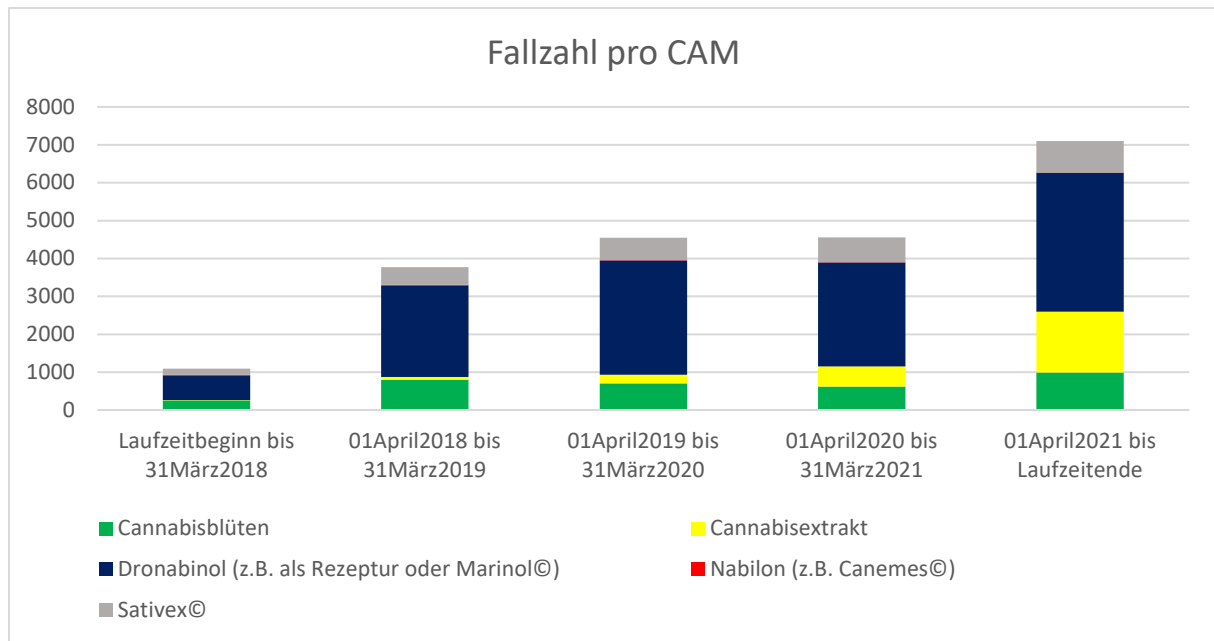


Abb. 7.1 Zahl der übermittelten Fälle nach Jahr, mit farblicher Trennung nach Cannabisarzneimittel

## Diskussion

Über die gesamte Laufzeit der Begleiterhebung hat das synthetische Cannabinoid Nabilon, das als Fertigarzneimittel unter dem Namen Canemes® zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie in Deutschland zugelassen ist, keinerlei Rolle gespielt. Bei den anderen Arzneimitteln zeigte sich im Verlauf eine Zunahme der Verwendung, wobei der Gebrauch von Cannabisextrakten am stärksten innerhalb der fünf Jahre anstieg. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass in 2017 nur sehr wenige Extrakte überhaupt zur Verfügung standen und in der Ärzteschaft nur wenig Vorwissen zur Anwendung dieser Arzneimittel bestand. Anders als bei Dronabinol, welches seit vielen Jahren als Rezepturarzneimittel zur Verfügung steht und Sativex®, das zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose als Fertigarzneimittel im Markt etabliert ist. Bei den Cannabisblüten besteht auch hier eine Besonderheit. Es ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der mit Cannabisblüten therapierten Patientinnen und Patienten Vorerfahrungen mit dem Konsum von Cannabis hatte. Das betrifft nahezu alle Patientinnen und Patienten, die bereits vor dem Inkrafttreten des Gesetzes über eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb der Blüten verfügten. Darüber hinaus können Vorerfahrungen aus dem illegalen Gebrauch von Cannabis bestehen, insbesondere bei den Patientinnen und Patienten, die unter diesem Konsum eine therapeutische Wirkung bezüglich der bei ihnen bestehenden Symptomatik oder Erkrankung erfahren haben.

Die verschiedenen Cannabisarzneimittel verursachen unterschiedlich hohe Behandlungskosten. Dieser Aspekt hat ggf. Einfluss auf das Ordnungsverhalten von Ärztinnen und Ärzten und die Genehmigungsentscheidung der Krankenkassen.

Wie bereits angemerkt, führt das Underreporting insbesondere von Ärztinnen und Ärzten der hausärztlichen Versorgung zu einer verzerrten Darstellung. Das bezieht sich auch auf die verwendeten Arzneimittel. Während Fachärztinnen und -ärzte der Anästhesiologie eine vergleichsweise hohe Verwendungsquote von Dronabinol aufweisen, verschreiben Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung vermehrt Cannabisblüten. Betreffen die gemeldeten Fälle in der Begleiterhebung lediglich zu 16,5% eine Behandlung mit Cannabisblüten, dürfte der Anteil in der realen Versorgung deutlich höher liegen, wie die bereits zu Frage 6 zitierten Krankenkassendaten vermuten lassen.

### Zu Frage 8: Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

In der Begleiterhebung war jeweils anzugeben, mit welcher Dosierung die Behandlung begonnen wurde und ob es während der Behandlung zu Therapieanpassungen gekommen ist. Da es sich um Freitextangaben handelte, war eine automatisierte Auswertung nicht möglich. In einer Stichprobe der bis Ende 2021 übermittelten Datensätze wurden Angaben zur Dosierung von 1681 Fällen, getrennt nach verschiedenen Cannabisarzneimitteln, bezüglich der mittleren letzten angegebenen Tagesdosis an Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), der Anwendungsart und Anwendungshäufigkeit sowie der Gehalte an THC in den verschriebenen Sorten Cannabisblüten, ausgewertet.

In 211 Fällen der Stichprobe wurden Cannabisblüten verschrieben. Für die letzte bekannte und damit auswertbare Tagesdosis an THC ergab sich ein Mittelwert von 249 mg. In 159 der 211 Fälle (75,4%) wurden Cannabisarten mit einem THC-Gehalt von mindestens 20% angewendet. In die Auswertung flossen 248 Fälle einer Behandlung mit Cannabisextrakten ein, die als Rezeptur verschrieben und oral bzw. in der Mundhöhle angewendet wurden (vergl. NRF 22.11). Der Mittelwert der Tagesdosis lag für die Extrakte bei 9,6 mg. Bei der Verwendung von Dronabinol (526 Fälle), das oral in Form von öligen Tropfen (vergl. NRF 22.8) oder Kapseln (NRF 22.7) und zur Inhalation als ethanolische Lösung (vergl. NRF 22.16) angewendet wird, ergab sich für die mittlere letzte auswertbare Tagesdosis an THC ein Wert von 8,5 mg. In den 673 Fällen einer Verschreibung des Fertigarzneimittels Sativex®, das in der Mundhöhle angewendet wird, ergab sich eine mittlere Tagesdosis von 14,9 mg THC.

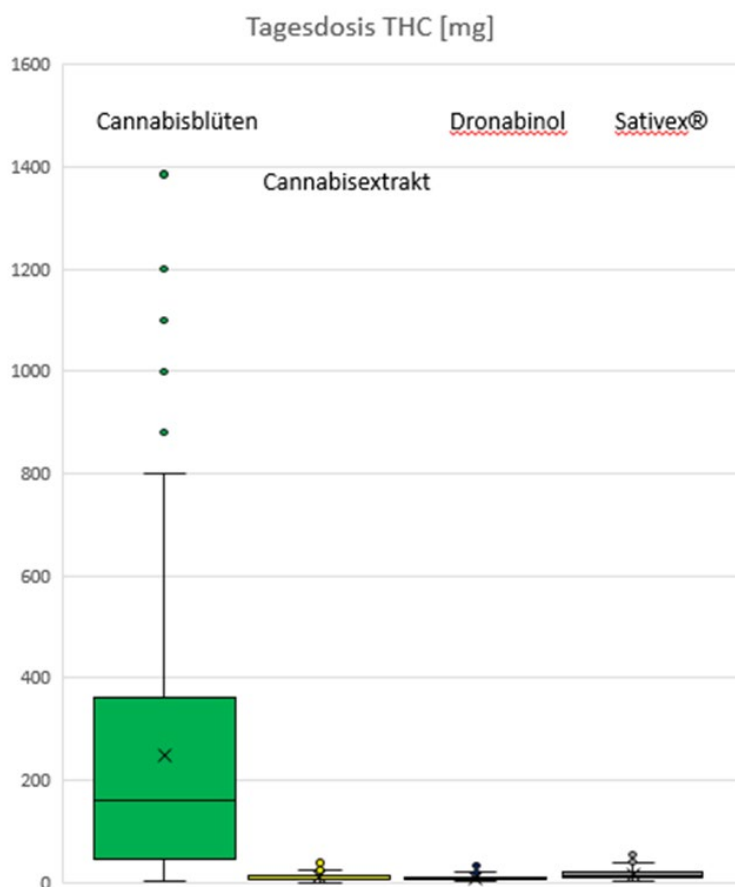


Abb. 8.1 Durchschnittliche Tagesdosis THC nach Cannabisarzneimittel

Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit pro Tag sind in Abbildung 8.2 dargestellt.

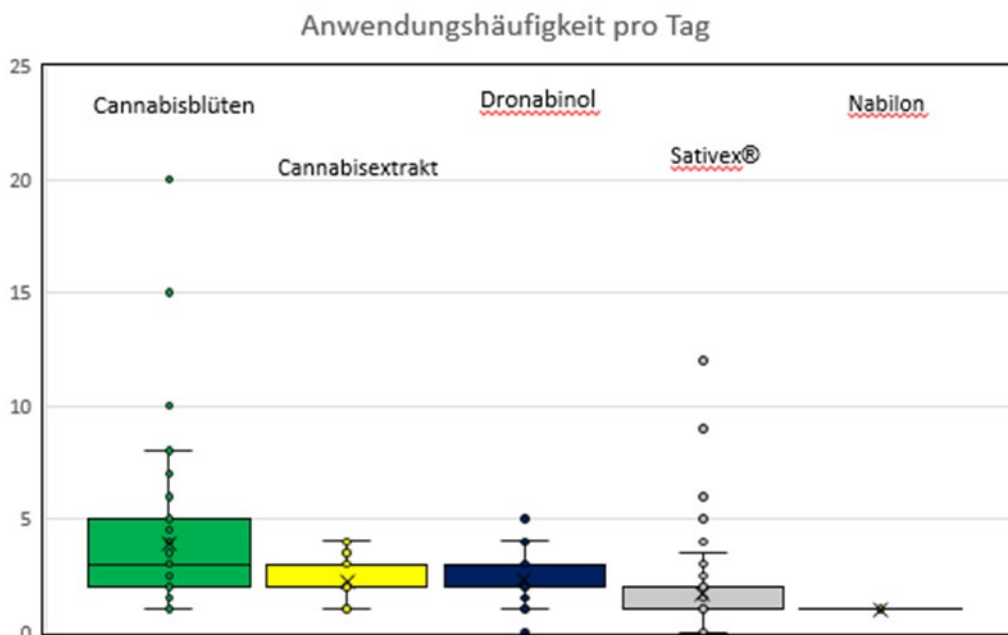


Abb.

Abb. 8.2 Anwendungshäufigkeit pro Tag nach Cannabisarzneimittel

## Diskussion

Die THC-Dosis bei der Verwendung von Cannabisblüten ist um ein Vielfaches höher als bei der Anwendung aller anderen Cannabisarzneimittel. Während bei den Extrakten, Sativex® und Dronabinol die mittlere Tagesdosis unterhalb von 15 mg THC liegt, erreicht sie bei den Blüten im Mittel 249 mg und damit mehr als das 16-fache! Da durch die meist inhalative Anwendung eine sehr schnelle Anflutung von THC im Blut und damit im Gehirn erfolgt und dieser hohe Spiegel auch schnell wieder abfällt, stellt sich die Frage, inwiefern eine andere Art der Wirkung eintritt, als es bei den anderen Cannabisarzneimitteln der Fall ist. Die schnelle An- und Abflutung macht eine häufigere Anwendung erforderlich. Inwiefern andere Bestandteile der Cannabisblüten die Wirkung des THC vermindern, z.B. wird ein antagonisierender Effekt des CBD am Rezeptor diskutiert, oder protektiv wirken und damit die Verträglichkeit bei diesen hohen Dosierungen verbessern, ist noch nicht ausreichend untersucht.<sup>16</sup> Gleiches gilt für die Frage, ob die Akkumulation von THC im Fettgewebe bei der Therapieplanung bzw. der Dosistitration berücksichtigt werden muss.<sup>17</sup>

Eine mittlere Tagesdosis THC von 249 mg liegt weit über jeglicher Dosierungsempfehlung zu therapeutischen Zwecken, die bisher wissenschaftlich untersucht und publiziert wurde.<sup>18</sup> Einzelne Studien weisen zudem darauf hin, dass es bei der Therapie mit Cannabis zu einem sogenannten ceiling-Effekt kommen kann, also weitere Dosissteigerungen ab einem bestimmten Plasmaspiegel von THC nicht mehr zu einem weiteren therapeutischen Effekt führen.<sup>19</sup> Grundsätzlich sind Cannabisblüten therapeutisch schwieriger steuerbar als alle anderen verfügbaren Arzneimittel, da die Art der Anwendung (z.B. als Tee, als gebackene Kekse, inhalativ über einen Vaporisator bzw. durch Rauchen) eine genaue Dosierung erschwert.

Tabelle 8.1 gibt Auskunft über Therapieanpassungen im Verlauf der Behandlung. In 46,5 % der Fälle wurde die Dosis erhöht. In 37,9 % der Fälle mit Cannabisblüten wurde im Verlauf der Therapie die Sorte gewechselt. Auch bei den Cannabisextrakten war die Umstellung der Sorte in 22,8 % der Fälle notwendig.

	Alle vollständigen Datensätze, n=16809 (Häufigkeit, %)	Cannabisblüten, n=2773 (Häufigkeit, %)	Cannabisextrakt, n=1351 (Häufigkeit, %)	Dronabinol, n=10463 (Häufigkeit, %)	Nabilon, n=34 (Häufigkeit, %)	Sativex®, n=2188 (Häufigkeit, %)
<b>Wurde im Verlauf der Therapie die Dosierung, die Sorte oder die Art der Anwendung verändert?</b>	Ja: 10026 (59,6%)	Ja: 1633 (58,9%)	Ja: 903 (66,8%)	Ja: 6346 (60,7%)	Ja: 13 (38,2%)	Ja: 1131 (51,7%)
	Nein: 6783 (40,4%)	Nein: 1140 (41,1%)	Nein: 448 (33,2%)	Nein: 4117 (39,3%)	Nein: 21 (61,8%)	Nein: 1057 (48,3%)
<b>Dosierung wurde erhöht.</b>	7797 (46,4%)	753 (27,2%)	612 (45,3%)	5543 (53,0%)	7 (20,6%)	882 (40,3%)
<b>Dosierung wurde vermindert.</b>	718 (4,3%)	96 (3,5%)	40 (3,0%)	446 (4,3%)	3 (8,8%)	133 (6,1%)
<b>Sorte wurde umgestellt.</b>	1868 (11,1%)	1050 (37,9%)	308 (22,8%)	366 (3,5%)	1 (2,9%)	143 (6,5%)
<b>Art der Anwendung wurde umgestellt.</b>	436 (2,6%)	169 (6,1%)	46 (3,4%)	182 (1,7%)	1 (2,9%)	38 (1,7%)

Tab. 8.1 Therapieanpassungen während der Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel

#### Diskussion

Anpassungen in der Dosierung sind bei erstmals angewendeten Arzneimitteln häufig und somit auch bei der Verwendung von Cannabisarzneimitteln nicht ungewöhnlich. Die in der Begleiterhebung berichtete Anpassung der Dosierung in der Hälfte der Fälle ist somit zu erwarten gewesen. Meist wird mit einer niedrigen Dosis begonnen und auftitriert, bis die wirksame Dosis erreicht wird. Nur in seltenen Fällen kam es zur Reduzierung der Dosis. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile einzelner Cannabissorten, ist ein Wechsel der Blüensorte im Verlauf der Therapie ebenfalls nicht ungewöhnlich. Insbesondere die unterschiedlichen Verhältnisse von THC und CBD in den einzelnen Sorten können Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit haben, jedoch auch unterschiedliche Profile an Terpenen und weiteren Inhaltsstoffen, die sich u.a. aus der unterschiedlichen Genetik der Pflanze ergeben können.

Weiterführende Informationen ergeben sich aus Anhang 1 zu Frage 8.

### Zu Frage 9: Therapiedauer mit der verordneten Leistung nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V.

Nach CanBV sollte die Übermittlung der Daten in der Begleiterhebung nach einem Jahr Therapie erfolgen oder, wenn die Behandlung vor Ablauf eines Jahres beendet wurde, unmittelbar nach Beendigung der Therapie. Wie der Grafik 9.1 zu entnehmen ist, wurden sehr viele Fälle nach einer Behandlungsdauer von weniger als einem Jahr gemeldet, wobei nicht bei allen diesen Fällen eine Beendigung der Therapie, z.B. durch die Bekanntgabe eines Abbruchgrundes in der Antwort zu Frage 13, eindeutig festzustellen ist. Solche Fälle treten über die gesamte Laufzeit der Begleiterhebung auf.

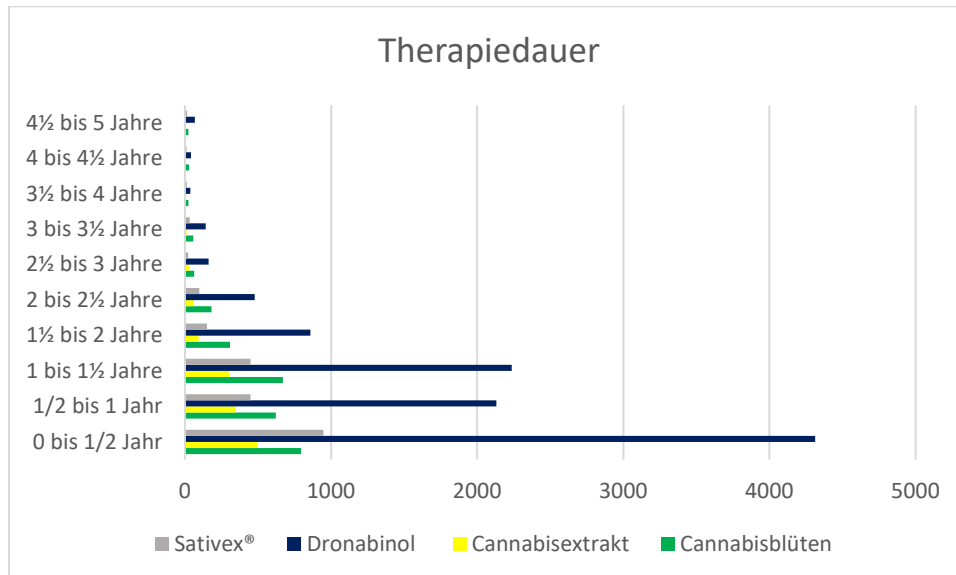


Abb. 9.1 Therapiedauer nach Cannabisarzneimittel

#### Diskussion

Wie oben dargestellt, gibt es in der Begleiterhebung Fälle, die formal Behandlungen von weniger als einem Jahr betreffen ohne dass diese Behandlungen abgebrochen wurden. Ggf. wurden bei der Bearbeitung der Fragen in der Begleiterhebung die Begriffe Beendigung und Abbruch einer Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel unterschiedlich interpretiert. Möglich ist, dass die Therapie tatsächlich beendet wurde und eine Angabe von Gründen in Frage 13 nicht erfolgte. Möglich ist auch, dass Fälle übermittelt wurden, die noch laufende Behandlungen betrafen, aber ein Jahr der Behandlung noch nicht erreicht war. Da sich bei der Auswertung dieser Fälle in den Ergebnissen keine relevanten Abweichungen von allen anderen Fällen ergaben, wurden sie weder von der Auswertung ausgeschlossen noch gesondert dargestellt. Eine Therapiedauer von 1,5 und mehr Jahren kann durch verspätete Eingabe, bereits laufende Behandlungen mit Cannabisarzneimitteln vor Inkrafttreten des Gesetzes mit nachträglicher Genehmigung durch die Krankenkasse, Selbsttherapie auf Grundlage einer Erlaubnis zum Erwerb von Cannabisarzneimitteln vor März 2017 und durch fehlerhafte Miteinbeziehung eines vorhergehenden illegalen Verbrauchs als Selbsttherapie erklärt werden.

Wurde ein Therapieabbruch in Frage 13 bejaht, so erfolgte dieser weit überwiegend in den ersten drei Monaten der Therapie, wie der Grafik in Abbildung 9.2 zu entnehmen ist.



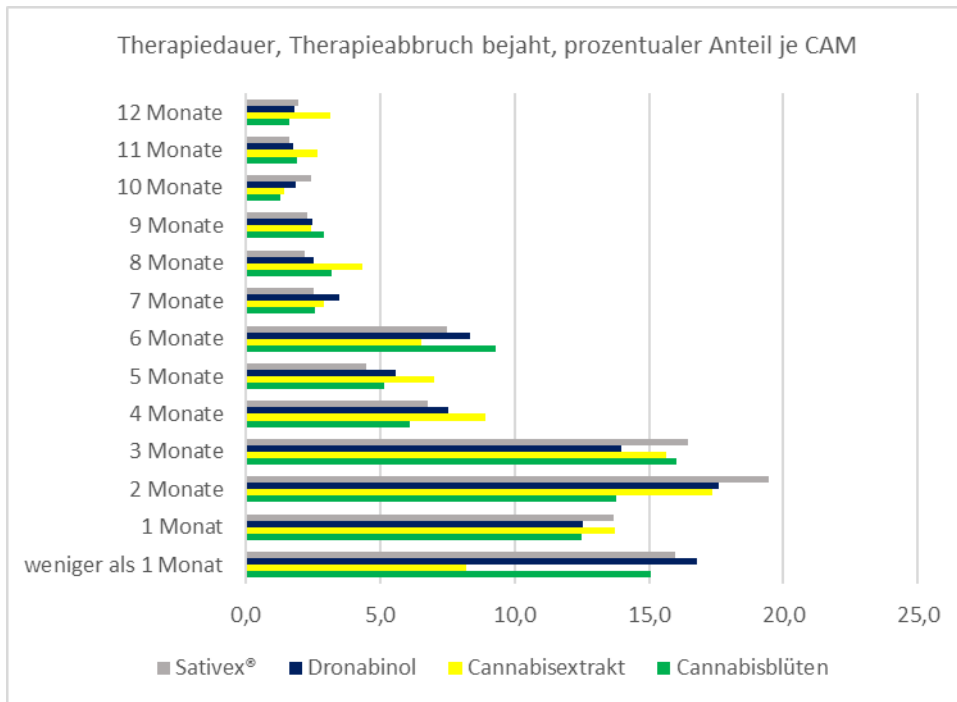


Abb. 9.2 Therapiedauer bei Therapieabbruch vor Ablauf eines Jahres

#### Diskussion

Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung erfolgt ein Abbruch der Therapie früh, so dass bei allen verwendeten Cannabisarzneimitteln in ca. 60% der Fälle eines Therapieabbruchs, dieser innerhalb der ersten drei Monate erfolgte. Danach stehen als Abbruchgrund die fehlende weitere Notwendigkeit oder das Versterben der Patientin bzw. des Patienten im Vordergrund.

### Zu Frage 10: Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen oder physikalische Therapien.

In Form von Freitextangaben hatten Ärztinnen und Ärzte die Möglichkeit Angaben zur Begleittherapie zu machen. Bei Durchsicht dieser Anmerkungen zeigte sich, dass diese besonders relevant bezüglich einer begleitenden Opioidtherapie bei der Hauptindikation Schmerz sind. Tabelle 10.1 bezieht sich daher auf 12.842 Fälle mit der Hauptindikation Schmerz.

Insgesamt 12842 Fälle mit Primärsymptom Schmerz	Fallzahl mit Schmerz als Primärsymptom	Anzahl mit Opioidbegleittherapie	Anteil mit Opioidbegleittherapie, in Prozent
<b>Cannabisblüten</b>	1851	431	23,3
<b>Cannabisextrakt</b>	1200	468	39,0
<b>Dronabinol</b>	8160	3037	37,2
<b>Nabilon</b>	22	10	45,5
<b>Sativex®</b>	1609	584	36,3

Tab. 10.1 Fälle mit Opioidbegleittherapie nach Cannabisarzneimittel

Da Nabilon lediglich in 22 Fällen verordnet wurde, kann es bei der Betrachtung vernachlässigt werden. Während bei einer Therapie mit Cannabisblüten lediglich in 23,3% Opiode als Begleittherapie angewendet wurden, lag der Anteil bei einer Behandlung mit Cannabisextrakten (39,0%), Dronabinol (37,2%) und Sativex® (36,3%) deutlich darüber.

#### Diskussion

Bei chronischen Schmerzen werden häufig Opiode zur Behandlung angewendet. Abhängig ist dies von zahlreichen Faktoren wie Schmerzstärke, Schmerzform, Schmerzlokalisierung, Vorbehandlung, Dauer der Schmerzen, u.a. Aus den vorliegenden Daten heraus ist nicht erklärbar, aus welchem Grund Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt wurden, in weniger als einem Viertel der Fälle gleichzeitig Opiode erhielten, wo hingegen in den anderen Cannabisarzneimittelgruppen mehr als ein Drittel eine solche Begleittherapie erhielten. Das geringere Durchschnittsalter reicht als Erklärung insofern nicht aus, als die Dauer der Schmerzerkrankung bis zum Behandlungsbeginn mit Cannabisblüten trotz des geringeren Alters nicht kürzer war als bei Verwendung anderer Cannabisarzneimittel. Grundsätzlich kann ein Opioid-sparender Effekt durch die Verwendung sehr hoher THC-Dosen nicht ausgeschlossen werden. Aus der Literatur ergeben sich hierzu jedoch keine Hinweise. Diskutiert wird auch eine gegenseitige Beeinflussung von Opioidrezeptoren und dem Cannabinoidrezeptor CB1, wodurch sich ggf. Auswirkungen auf den Opioidbedarf ergeben könnten.<sup>20,21</sup> Generell ist eine Unverträglichkeit durch additive ZNS hemmende, sedierende Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Opioiden, wie von anderen sedierenden Substanzen auch, bei hoher THC-Dosierung zu erwarten.<sup>22, 23</sup>

**Zu Frage 11: Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf.**

Cannabisarzneimittel werden ausschließlich zur symptomatischen Therapie angewendet. In Tabelle 11.1 werden die häufigsten Symptome nochmals aufgeführt und der jeweilige Anteil der Behandlungen je Cannabisarzneimittel dargestellt.

<b>Primär therapierte Symptomatik (Häufigkeit, %)</b>	<b>Schmerz</b>	<b>Spastik</b>	<b>Anorexie/Wasting</b>	<b>Sonstiges</b>
<b>Alle vollständigen Datensätze (n=16809)</b>	12842(76,4%)	1607(9,6%)	852(5,1%)	1508(9,0%)
<b>Cannabisblüten (n=2773)</b>	1851(66,8%)	385(13,9%)	102(3,7%)	435(15,7%)
<b>Cannabisextrakt (n=1351)</b>	1200(88,8%)	51(3,8%)	24(1,8%)	76(5,6%)
<b>Dronabinol (n=10463)</b>	8160(78%)	738(7,1%)	698(6,7%)	867(8,3%)
<b>Nabilon (n=34)</b>	22(64,7%)	3(8,8%)	1(2,9%)	8(23,5%)
<b>Sativex® (n=2188)</b>	1609(73,5%)	430(19,7%)	27(1,2%)	122(5,6%)

Tab. 11.1 Verwendete Cannabisarzneimittel nach Symptomatik

Tabelle 11.2 stellt den Therapieerfolg bezüglich der Gesamtheit der Fälle nach Cannabisarzneimittel dar. Während in 70% der zu Cannabisextrakt, Dronabinol und Sativex® gemeldeten Fälle eine Besserung der Symptomatik übermittelt wurde, liegt der Anteil für die Cannabisblüten bei 91%.

<b>Gesamtheit der Datensätze, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)</b>	<b>Alle vollständigen Datensätze (n=16809)</b>	<b>Cannabisblüten (n=2773)</b>	<b>Cannabisextrakt (n=1351)</b>	<b>Dronabinol (n=10463)</b>	<b>Nabilon (n=34)</b>	<b>Sativex® (n=2188)</b>
<b>Deutlich verbessert</b>	5974 (35,5%)	1741 (62,8%)	425 (31,5%)	3137 (30,0%)	7 (20,6%)	664 (30,3%)
<b>Moderat verbessert</b>	6507 (38,7%)	783 (28,2%)	565 (41,8%)	4319 (41,3%)	15 (44,1%)	825 (37,7%)
<b>Unverändert</b>	4036 (24,0%)	233 (8,4%)	330 (24,4%)	2811 (26,9%)	12 (35,3%)	650 (29,7%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	206 (1,2%)	13 (0,5%)	21 (1,6%)	132 (1,3%)	0	40 (1,8%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	86 (0,5%)	3 (0,1%)	10 (0,7%)	64 (0,6%)	0	9 (0,4%)

Tab. 11.2 Therapieerfolg bei der Gesamtheit der Datensätze nach Cannabisarzneimittel

Für die drei in Tabelle 11.1 genannten Symptomgruppen wird in den Tabellen 11.3 bis 11.5 der von der Ärztin bzw. dem Arzt in der Begleiterhebung eingetragene Therapieerfolg aufgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl wird Nabilon bei der Betrachtung nicht berücksichtigt. In nahezu 75% der Fälle wird einer Besserung der bestehenden Schmerzsymptomatik berichtet. Bei der Verwendung der Cannabisblüten liegt der Anteil mit nahezu 90% deutlich höher. Behandlungen mit Sativex® weisen in 65% der Fälle eine Besserung der Symptomatik auf. Verschlechtert hat sich die Symptomatik bei Einnahme eines Cannabisarzneimittels nur in seltenen Fällen. In etwa 25% der Fälle hatte die Anwendung der Cannabisarzneimittel keinen Einfluss auf die Symptome.

Schmerz, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=12842)	Cannabis- blüten (n=1851)	Cannabis- extrakt (n=1200)	Dronabinol (n=8160)	Sativex® (n=1609)
<b>Deutlich verbessert</b>	4455 (34,7%)	1170 (63,2%)	383 (31,9%)	2448 (30,0%)	451 (28,0%)
<b>Moderat verbessert</b>	4971 (38,7%)	493 (26,6%)	488 (40,7%)	3378 (41,4%)	601 (37,4%)
<b>Unverändert</b>	3204 (24,9%)	181 (9,8%)	303 (25,3%)	2192 (26,9%)	520 (32,3%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	154 (1,2%)	7 (0,4%)	19 (1,6%)	98 (1,2%)	30 (1,9%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	58 (0,5%)	0	7 (0,6%)	44 (0,5%)	7 (0,4%)

Tab. 11.3 Therapieerfolg bei Schmerzen nach Cannabisarzneimittel

Bei der Behandlung einer Spastik zeigt sich ein noch stärkerer positiver Effekt, mit einer Verbesserung der Symptomatik in mehr als 80% der Fälle.

Spastik, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze(n=1607)	Cannabisblüten (n=385)	Cannabisextrakt (n=51)	Dronabinol (n=738)	Sativex® (n=430)
<b>Deutlich verbessert</b>	639(39,8%)	198(51,4%)	13(25,5%)	266(36,0%)	160(37,2%)
<b>Moderat verbessert</b>	685(42,6%)	158(41,0%)	28(54,9%)	329(44,6%)	170(39,5%)
<b>Unverändert</b>	261(16,2%)	26(6,8%)	10(19,6%)	131(17,8%)	93(21,6%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	15(0,9%)	3(0,8%)	0	6(0,8%)	6(1,4%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	7(0,4%)	0	0	6(0,8%)	1(0,2%)

Tab. 11.4 Therapieerfolg bei Spastik nach Cannabisarzneimittel

Bei Anorexie/Wasting werden die Erfolge mit etwa 64% etwas geringer eingestuft. In einem Drittel der Fälle ist kein Einfluss auf die Symptomatik festzustellen.

Anorexie/Wasting, Therapieerfolg (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=852)	Cannabisblüten (n=102)	Cannabisextrakt (n=24)	Dronabinol (n=698)	Sativex® (n=27)
<b>Deutlich verbessert</b>	197(23,1%)	44(43,1%)	3(12,5%)	143(20,5%)	7(25,9%)
<b>Moderat verbessert</b>	346(40,6%)	39(38,2%)	10(41,7%)	282(40,4%)	15(55,6%)
<b>Unverändert</b>	279(32,7%)	16(15,7%)	11(45,8%)	247(35,4%)	4(14,8%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	20(2,3%)	2(2,0%)	0	17(2,4%)	1(3,7%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	10(1,2%)	1(1,0%)	0	9(1,3%)	0

Tab. 11.5 Therapieerfolg bei Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Weitere Darstellungen finden sich in Anhang 1 zu Frage 11.

## Diskussion

Bei Patientinnen und Patienten, die über ein Jahr mit einem Cannabisarzneimittel therapiert wurden, ist von einem positiven Effekt auf die Symptomatik auszugehen, da ansonsten die Therapie beendet worden wäre. Bei etwa einem Drittel aller Fälle wurde die Therapie abgebrochen, wobei als Abbruchgrund auch das Versterben vorliegen konnte. Somit ist nachvollziehbar, dass in nahezu 75% der Fälle ein positiver Therapieeffekt berichtet wurde, auch wenn in deutlich weniger Fällen die Therapie über ein Jahr hinaus fortgesetzt wurde. Darüber hinaus gab es Einzelfälle bei denen eine Fortführung der Therapie aus anderen Gründen nicht mehr notwendig war.

Es sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass mit dieser Einschätzung zum Therapieerfolg nicht die Wirksamkeit eines Arzneimittels beurteilt werden kann, wie es in klinischen Studien möglich ist. Insbesondere kann der Placeboeffekt, der in allen relevanten Studien zu Cannabisarzneimitteln eine bedeutende Rolle spielt, nicht eingeordnet werden. Darüber hinaus findet die Anwendung konkreter Instrumente zur Messung einer Symptomverbesserung nicht statt.

Die vergleichende Bewertung des Therapieerfolgs wird zudem durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Cannabisarzneimittel und Unterschiede in der Darreichungsform erschwert. Cannabisblüten stehen in zahlreichen Sorten verschiedenen genetischen Ursprungs und mit unterschiedlichen THC- und CBD-Gehalten zur Verfügung. Ähnliches gilt für die Cannabisextrakte. Auswirkungen von anderen Bestandteilen der Pflanze, wie weiteren Cannabinoiden, Terpenen, usw. sind nicht abschätzbar. Cannabisblüten werden vorwiegend vaporisiert und inhaliert oder geraucht, Sativex® wird als Spray in der Mundhöhle appliziert, Dronabinol steht in Form von Tropfen oder Kapseln zur Verfügung, Cannabisextrakte werden als Tropfen oder Kapseln zur oralen Einnahme bereitgestellt, ebenso Nabilon.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass in der Mehrzahl der Fälle eine Symptomverbesserung eintritt und eine Therapie mit Cannabisarzneimitteln in diesen Fällen auch fortgeführt wird. Für die Cannabisblüten wird insgesamt ein noch positiverer Effekt beschrieben. Dies sollte jedoch nicht überbewertet werden. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt wird, ist bezüglich zahlreicher Einzelaspekte nur bedingt mit den anderen Behandlungsgruppen vergleichbar. Das Durchschnittsalter ist deutlich geringer, es sind weit überwiegend Männer, häufiger bestehen Vorerfahrungen bei der Anwendung bzw. dem Konsum von Cannabisprodukten und zudem bestehen Unterschiede bei Haupt- und Nebendiagnosen.

Die Skala in Abbildung 11.1 macht für einzelne ICD-10- Diagnosen die Ausprägung des Therapieerfolgs noch einmal deutlicher sichtbar. Dabei fällt der etwas größere Effekt bei Verwendung der Cannabisblüten auch hier ins Auge.

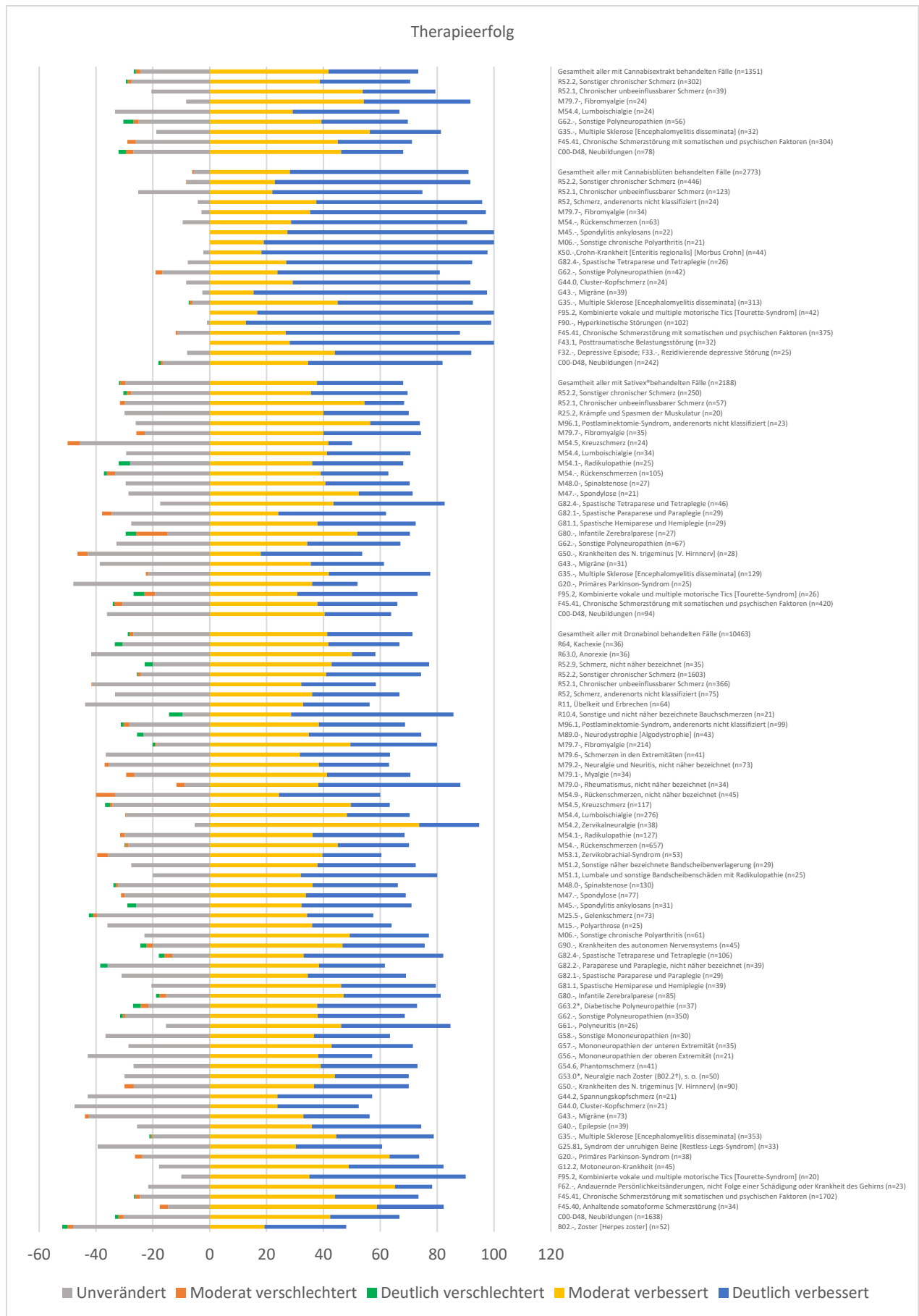


Abb. 11.1 Therapieerfolg nach Cannabisarzneimittel und ausgewählten ICD-10-Diagnosen

**Zu Frage 12: Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit verordneten Leistungen nach § 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V auftraten.**

Nebenwirkungen von Arzneimitteln werden in Europa nach den folgenden Häufigkeiten kategorisiert:

Sehr häufig: bei mindestens einem von 10 Behandelten ( $\geq 10\%$ ).

Häufig: bei mindestens einem von hundert und weniger als einem von 10 Behandelten ( $\geq 1\%$  bis  $< 10\%$ ).

Gelegentlich: bei mindestens einem von tausend und weniger als einem von hundert Behandelten ( $\geq 0,1\%$  bis  $< 1\%$ ).

Selten: bei mindestens einem von zehntausend und weniger als einem von tausend Behandelten ( $\geq 0,01\%$  bis  $< 0,1\%$ ).

Sehr selten: bei mindestens einem von einhunderttausend und weniger als einem von zehntausend Behandelten ( $\geq 0,001\%$  bis  $< 0,01\%$ ).

Unter einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln tritt sehr häufig Müdigkeit als Nebenwirkung auf. Häufig sind Schwindel, Schläfrigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Desorientierung, Lethargie, Depression, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme sowie euphorische Stimmung (als ggf. auch gewünschte Nebenwirkungen) und Diarrhoe. Bei den gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen sollen an dieser Stelle die besonders bedrohlichen, wie Palpitationen und Tachykardien, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Halluzinationen, Dissoziation und Suizidgedanken genannt werden. Nebenwirkungen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.

Das Nebenwirkungsprofil ist Tabelle 12.1 zu entnehmen und wird zusätzlich für Männer und Frauen getrennt dargestellt. In den dann nachfolgenden Tabellen 12.2 bis 12.5 werden die Nebenwirkungen je nach verwendetem Cannabisarzneimittel dargestellt.

Nebenwirkungen	Anzahl der Nennungen in allen vollständigen Datensätzen (n=16809)	Prozentualer Anteil	Prozentualer Anteil bei Betrachtung der Fälle: weiblich (n=9093)	Prozentualer Anteil bei Betrachtung der Fälle: männlich (n=7705)
Übelkeit	820	4,9	6,3	3,2
Erbrechen	142	0,8	1,1	0,5
Appetitsteigerung	705	4,2	4,1	4,3
Gewichtszunahme	360	2,1	2,3	2,0
Konstipation	145	0,9	1,0	0,7
Diarrhö	197	1,2	1,5	0,8
Mundtrockenheit	823	4,9	5,3	4,4
Tachykardie	140	0,8	1,0	0,6
Palpitationen	127	0,8	0,8	0,7
Hypertonie	54	0,3	0,4	0,2
Hypotonie	127	0,8	0,9	0,6
Schwindel	1640	9,8	12,2	6,9
Gleichgewichtsstörungen	522	3,1	3,6	2,6

<b>Verschwommenes Sehen</b>	260	1,5	1,8	1,2
<b>Aufmerksamkeitsstörungen</b>	727	4,3	4,8	3,8
<b>Gedächtnisstörungen</b>	499	3,0	3,1	2,8
<b>Dysarthrie</b>	58	0,3	0,4	0,3
<b>Desorientierung</b>	282	1,7	1,8	1,6
<b>Müdigkeit</b>	2506	14,9	16,2	13,4
<b>Schläfrigkeit</b>	1006	6,0	6,4	5,5
<b>Lethargie</b>	251	1,5	1,4	1,6
<b>Euphorische Stimmung</b>	237	1,4	1,2	1,6
<b>Depression</b>	198	1,2	1,3	1,0
<b>Suizidgedanken</b>	21	0,1	0,1	0,1
<b>Wahnvorstellungen</b>	62	0,4	0,4	0,3
<b>Sinnestäuschungen</b>	103	0,6	0,6	0,6
<b>Halluzinationen</b>	122	0,7	0,9	0,6
<b>Dissoziation</b>	30	0,2	0,2	0,2

Tab. 12.1 Nebenwirkungen nach Häufigkeit und ergänzend nach weiblich und männlich

<b>Nebenwirkungen, Cannabisblüten (n=2773)</b>	<b>Anzahl der Nennungen, Cannabisblüten (n=2773)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisblüten (n=2773)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisblüten, weiblich(n=901)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisblüten, männlich (n=1870)</b>
<b>Übelkeit</b>	55	2,0	3,6	1,2
<b>Erbrechen</b>	6	0,2	0,2	0,2
<b>Appetitsteigerung</b>	185	6,7	8,1	6,0
<b>Gewichtszunahme</b>	74	2,7	3,3	2,4
<b>Konstipation</b>	13	0,5	0,9	0,3
<b>Diarrhö</b>	12	0,4	0,7	0,3
<b>Mundtrockenheit</b>	145	5,2	5,9	4,9
<b>Tachykardie</b>	14	0,5	0,9	0,3
<b>Palpitationen</b>	16	0,6	0,9	0,4
<b>Hypertonie</b>	0	0	0	0
<b>Hypotonie</b>	11	0,4	0,6	0,3
<b>Schwindel</b>	114	4,1	6,2	3,1
<b>Gleichgewichtsstörungen</b>	27	1,0	1,2	0,9
<b>Verschwommenes Sehen</b>	18	0,6	1,1	0,4
<b>Aufmerksamkeitsstörungen</b>	84	3,0	4,3	2,4
<b>Gedächtnisstörungen</b>	45	1,6	1,8	1,6
<b>Dysarthrie</b>	5	0,2	0,2	0,2
<b>Desorientierung</b>	17	0,6	0,4	0,7
<b>Müdigkeit</b>	343	12,4	15,0	11,1
<b>Schläfrigkeit</b>	100	3,6	4,8	3,0
<b>Lethargie</b>	34	1,2	1,1	1,3



<b>Euphorische Stimmung</b>	83	3,0	3,6	2,7
<b>Depression</b>	20	0,7	0,7	0,7
<b>Suizidgedanken</b>	1	0,0	0	0,1
<b>Wahnvorstellungen</b>	12	0,4	0,7	0,3
<b>Sinnestäuschungen</b>	6	0,2	0,3	0,2
<b>Halluzinationen</b>	7	0,3	0,6	0,1
<b>Dissoziation</b>	4	0,1	0,1	0,2

Tab. 12.2 Nebenwirkungsprofil **Cannabisblüten** (gesamt, weiblich, männlich):

<b>Nebenwirkungen, Cannabisextrakt (n=1351)</b>	<b>Anzahl der Nennungen, Cannabisextrakt (n=1351)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisextrakt (n=1351)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisextrakt, weiblich (n=806)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Cannabisextrakt, männlich (n=542)</b>
<b>Übelkeit</b>	64	4,7	5,6	3,5
<b>Erbrechen</b>	7	0,5	0,7	0,2
<b>Appetitsteigerung</b>	41	3,0	3,2	2,8
<b>Gewichtszunahme</b>	19	1,4	1,2	1,7
<b>Konstipation</b>	9	0,7	1,0	0,2
<b>Diarrhö</b>	19	1,4	1,5	1,3
<b>Mundtrockenheit</b>	64	4,7	5,6	3,3
<b>Tachykardie</b>	17	1,3	1,7	0,6
<b>Palpitationen</b>	7	0,5	0,6	0,4
<b>Hypertonie</b>	6	0,4	0,5	0,4
<b>Hypotonie</b>	12	0,9	1,1	0,6
<b>Schwindel</b>	145	10,7	11,4	9,8
<b>Gleichgewichtsstörungen</b>	43	3,2	3,2	3,1
<b>Verschwommenes Sehen</b>	21	1,6	1,4	1,8
<b>Aufmerksamkeitsstörungen</b>	65	4,8	4,6	5,2
<b>Gedächtnisstörungen</b>	45	3,3	3,6	3,0
<b>Dysarthrie</b>	6	0,4	0,2	0,7
<b>Desorientierung</b>	23	1,7	1,7	1,7
<b>Müdigkeit</b>	217	16,1	17,2	14,4
<b>Schläfrigkeit</b>	91	6,7	6,2	7,6
<b>Lethargie</b>	21	1,6	1,2	2,0
<b>Euphorische Stimmung</b>	12	0,9	0,6	1,3
<b>Depression</b>	17	1,3	1,0	1,7
<b>Suizidgedanken</b>	2	0,1	0,2	0
<b>Wahnvorstellungen</b>	11	0,8	1,0	0,6
<b>Sinnestäuschungen</b>	12	0,9	0,7	1,1
<b>Halluzinationen</b>	12	0,9	1,0	0,7
<b>Dissoziation</b>	2	0,1	0,2	0

Tab. 12.3 Nebenwirkungsprofil **Cannabisextrakt** (gesamt, weiblich, männlich):

<b>Nebenwirkungen, Dronabinol (n=10463)</b>	<b>Anzahl der Nennungen, Dronabinol (n=10463)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Dronabinol (n=10463)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Dronabinol, weiblich (n=6162)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Dronabinol, männlich (n=4296)</b>
Übelkeit	508	4,9	6,1	3,1
Erbrechen	88	0,8	1,0	0,6
Appetitsteigerung	436	4,2	4,1	4,3
Gewichtszunahme	234	2,2	2,4	2,0
Konstipation	94	0,9	0,9	0,8
Diarrhö	125	1,2	1,5	0,7
Mundtrockenheit	381	3,6	4,2	2,8
Tachykardie	75	0,7	0,7	0,7
Palpitationen	76	0,7	0,7	0,8
Hypertonie	38	0,4	0,4	0,3
Hypotonie	80	0,8	0,8	0,7
Schwindel	1048	10,0	12,0	7,2
Gleichgewichts- störungen	334	3,2	3,3	2,9
Verschwommenes Sehen	160	1,5	1,8	1,2
Aufmerksamkeits- störungen	438	4,2	4,5	3,7
Gedächtnis- störungen	323	3,1	3,1	3,0
Dysarthrie	29	0,3	0,3	0,2
Desorientierung	182	1,7	1,8	1,7
Müdigkeit	1543	14,7	15,7	13,4
Schläfrigkeit	644	6,2	6,5	5,7
Lethargie	145	1,4	1,5	1,3
Euphorische Stimmung	115	1,1	1,0	1,3
Depression	118	1,1	1,3	0,9
Suizidgedanken	9	0,1	0,1	0,1
Wahnvorstel- lungen	27	0,3	0,3	0,2
Sinnestäuschungen	65	0,6	0,6	0,7
Halluzinationen	75	0,7	0,8	0,6
Dissoziation	14	0,1	0,1	0,1

Tab. 12.4 Nebenwirkungsprofil **Dronabinol** (gesamt, weiblich, männlich):

Überdurchschnittlich häufig treten bei der Anwendung von Sativex® Übelkeit sowie Mundtrockenheit auf.

<b>Nebenwirkungen, Sativex® (n=2188)</b>	<b>Anzahl der Nennungen, Sativex® (n=2188)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Sativex® (n=2188)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Sativex®, weiblich (n=1205)</b>	<b>Prozent bezogen auf die Zahl der Datensätze, Sativex®, männlich (n=982)</b>
Übelkeit	188	8,6	10,2	6,6
Erbrechen	41	1,9	2,5	1,1
Appetitsteigerung	43	2,0	1,8	2,1
Gewichtszunahme	33	1,5	1,3	1,7
Konstipation	28	1,3	1,3	1,2
Diarrhö	40	1,8	1,9	1,7
Mundtrockenheit	231	10,6	10,1	11,1
Tachykardie	34	1,6	1,9	1,1
Palpitationen	27	1,2	1,5	0,9
Hypertonie	10	0,5	0,6	0,7
Hypotonie	24	1,1	1,2	1,0
Schwindel	329	15,0	17,9	11,5
Gleichgewichtsstörungen	116	5,3	6,5	3,9
Verschwommenes Sehen	61	2,8	3,0	2,5
Aufmerksamkeitsstörungen	138	6,3	6,3	6,3
Gedächtnisstörungen	86	3,9	3,5	4,5
Dysarthrie	18	0,8	0,8	0,8
Desorientierung	58	2,7	2,7	2,5
Müdigkeit	398	18,2	19,1	17,1
Schläfrigkeit	164	7,5	7,4	7,6
Lethargie	51	2,3	1,7	3,2
Euphorische Stimmung	25	1,1	1,1	1,2
Depression	43	2,0	2,0	1,9
Suizidgedanken	9	0,4	0,4	0,4
Wahnvorstellungen	11	0,5	0,4	0,6
Sinnestäuschungen	20	0,9	0,8	1,0
Halluzinationen	26	1,2	1,2	1,1
Dissoziation	9	0,4	0,5	0,3

Tab. 12.5 Nebenwirkungsprofil Nabiximols/Sativex® (gesamt, weiblich, männlich):

Abb. 12.1 stellt die Nebenwirkungshäufigkeit nach den verwendeten Cannabisarzneimitteln in einer Grafik dar. Dabei wird besser sichtbar, dass bei der Verwendung unterschiedlicher Cannabisarzneimittel grundsätzlich die gleichen Nebenwirkungen auftreten und sich lediglich (meist) geringfügige Unterschiede in der Häufigkeit ergeben

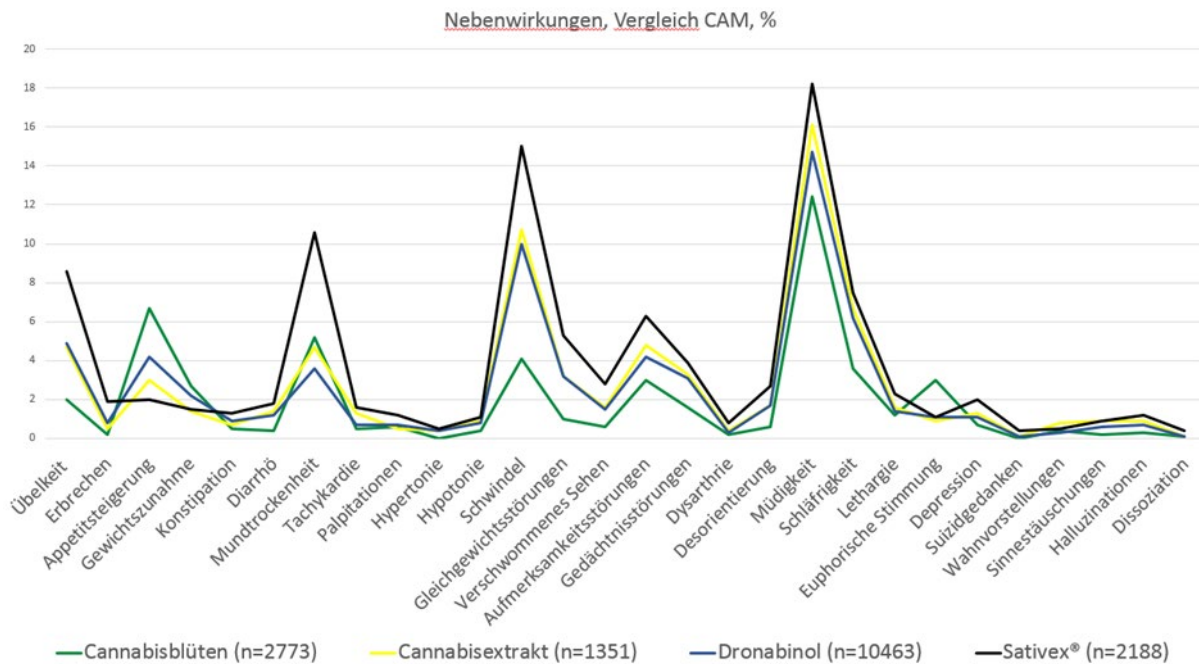


Abb. 12.1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Cannabisarzneimittel in %

## Diskussion

Nebenwirkungen unter der Therapie mit Cannabisarzneimitteln sind häufig. Über die Schwere der Nebenwirkungen werden in der Begleiterhebung keine Angaben gemacht. Da Nebenwirkungen nur selten zum Therapieabbruch geführt haben, ist grundsätzlich von weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen auszugehen. Dennoch darf gerade das Auftreten psychotischer Nebenwirkungen schon bei niedrigen Dosierungen bzw. nach längeren nebenwirkungsfreien Therapieintervallen nicht unterschätzt werden. Solche Nebenwirkungen wurden in Einzelfällen gemeldet.

Nebenwirkungen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Bei einer Therapie mit Cannabisblüten werden im Vergleich zu den anderen Cannabisarzneimitteln weniger Nebenwirkungen gemeldet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Durchschnittsalter dieser Patientinnen und Patienten deutlich geringer ist und ggf. Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabisblüten (u.a. bei den Patientinnen und Patienten, die bereits über eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis verfügten) vorliegen.

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprechen denen, die bereits aus den Fachinformationen zu Sativex®, Canemes® und dem u.a. in den USA zugelassenen Marinol® bekannt sind.<sup>22,23,24</sup> Das betrifft auch die seltenen und ggf. bedrohlichen Nebenwirkungen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder gar Suizidgedanken. Viele Nebenwirkungen betreffen die Vigilanz, was bei der Therapieplanung zu berücksichtigen ist und insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten zu einer erhöhten Sturzgefahr führen kann. Auch stellt sich in der klinischen Praxis die Frage, ob aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen möglich ist.

Bei einem Vergleich der Nebenwirkungen von CBD-haltigen (Cannabisblüten, Cannabisextrakt, Sativex®) und nicht-CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln (Dronabinol, Nabilon) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, wie Tabelle 12.6 zu entnehmen ist.

Nebenwirkungen	Anzahl der Nennungen, CBD-haltige Cannabisarzneimittel	Prozentualer Anteil an der Zahl der Datensätze (n=6312) mit CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln	Anzahl der Nennungen, nicht-CBD-haltige Cannabisarzneimittel	Prozentualer Anteil an der Zahl der Datensätze (n=10497) mit nicht-CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln
Übelkeit	307	4,9	513	4,9
Erbrechen	54	0,9	88	0,8
Appetitsteigerung	269	4,3	436	4,2
Gewichtszunahme	126	2,0	234	2,2
Konstipation	50	0,8	95	0,9
Diarrhö	71	1,1	126	1,2
Mundtrockenheit	440	7,0	383	3,6
Tachykardie	65	1,0	75	0,7
Palpitationen	50	0,8	77	0,7
Hypertonie	16	0,3	38	0,4
Hypotonie	47	0,7	80	0,8
Schwindel	588	9,3	1052	10,0
Gleichgewichtsstörungen	186	2,9	336	3,2
Verschwommenes Sehen	100	1,6	160	1,5
Aufmerksamkeitsstörungen	287	4,5	440	4,2
Gedächtnisstörungen	176	2,8	323	3,1
Dysarthrie	29	0,5	29	0,3
Desorientierung	98	1,6	184	1,8
Müdigkeit	958	15,2	1548	14,7
Schläfrigkeit	355	5,6	651	6,2
Lethargie	106	1,7	145	1,4
Euphorische Stimmung	120	1,9	117	1,1
Depression	80	1,3	118	1,1
Suizidgedanken	12	0,2	9	0,1
Wahnvorstellungen	34	0,5	28	0,3
Sinnestäuschungen	38	0,6	65	0,6
Halluzinationen	45	0,7	77	0,7
Dissoziation	15	0,2	15	0,1

Tab. 12.6 Häufigkeit von Nebenwirkungen in CBD- und nicht-CBD-haltigen Cannabisarzneimitteln

## Diskussion

In der Literatur wurde die Frage aufgeworfen, ob das in Cannabisextrakten und Cannabisblüten enthaltene CBD ggf. die Nebenwirkungsrate, die insbesondere dem THC zugeschrieben wird, senkt.<sup>25</sup>

<sup>26</sup> Nach den Daten der Begleiterhebung ist dies nicht der Fall. Die Unterschiede in den Behandlungsgruppen sind gering. Lediglich zwei Nebenwirkungen zeigen markante Unterschiede, jedoch treten diese in der Gruppe der mit Cannabisblüten und -extrakten behandelten Patientinnen

und Patienten häufiger auf. Mundtrockenheit und euphorische Stimmung werden bei der Anwendung von Dronabinol deutlich seltener als Nebenwirkung benannt als bei der Anwendung CBD-haltiger Arzneimittel. Bezüglich der Mundtrockenheit ist dies u.a. durch die Anwendungsform begründbar. Dronabinol wird in Form von Tropfen oder Kapseln geschluckt. Cannabisblüten werden z.T. inhalativ angewendet und Sativex® direkt in die Mundhöhle gesprüht. Die euphorisierende Wirkung tritt insbesondere bei der Anwendung von Blüten auf, was im Zusammenhang mit den sehr hohen zugeführten THC-Mengen diskutiert werden muss.

### Zu Frage 13: Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben.

In mehr als 30% der Fälle wird die Therapie mit Cannabisarzneimitteln vor Ablauf eines Jahres abgebrochen. Als Grund wird bei einem Drittel dieser Fälle die unzureichende Wirkung des Cannabisarzneimittels angegeben. Nebenwirkungen sind für 25% der Therapieabbrüche verantwortlich. Der Tod der Patientin bzw. des Patienten beendete in 20% der Fälle die Therapie. Insgesamt wird die Therapie mit Cannabisblüten seltener abgebrochen als bei Verwendung der anderen Cannabisarzneimittel. In den Tabellen 13.1 bis 13.4 wird zunächst die Häufigkeit des Therapieabbruchs für die Gesamtpopulation und nachfolgend für die Hauptindikationen nach Cannabisarzneimittel dargestellt.

Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabisblüten (n=2773)	Cannabisextrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
<b>Gesamt</b>	5305 (31,6%)	312 (11,3%)	415 (30,7%)	3696 (35,3%)	13 (38,2%)	869 (39,7%)
<b>Männlich</b>	2308 von 7705 (30,0%)	175 von 1870 (9,4%)	181 von 542 (33,4%)	1571 von 4296 (36,6%)	5 von 15 (33,3%)	376 von 982 (38,3%)
<b>Weiblich</b>	2994 von 9093 (32,9%)	137 von 901 (15,2%)	234 von 806 (29,0%)	2122 von 6162 (34,4%)	8 von 19 (42,1%)	493 von 1205 (40,9%)

Tab. 13.1 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Schmerz, Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle CAM (n=12842),	Cannabisblüten (n=1851)	Cannabisextrakt (n=1200)	Dronabinol (n=8160)	Sativex® (n=1609)
<b>Gesamt</b>	3855 (30,0%)	203 (11,0%)	354 (29,5%)	2618 (32,1%)	674 (41,9%)
<b>Männlich</b>	1643 von 5654 (29,1%)	112 von 1217 (9,2%)	152 von 476 (31,9%)	1092 von 3263 (33,5%)	284 von 689 (41,2%)
<b>Weiblich</b>	2209 von 7180 (30,8%)	91 von 632 (14,4%)	202 von 722 (28,0%)	1523 von 4893 (31,1%)	390 von 920 (42,4%)

Tab. 13.2 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel bei der Indikation Schmerz, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Spastik, Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle CAM (n=1226),	Cannabisblüten (n=385)	Cannabisextrakt (n=51)	Dronabinol (n=738)	Sativex® (n=430)
<b>Gesamt</b>	381 (23,7%)	37 (9,6%)	12 (23,5%)	195 (26,4%)	136 (31,6%)
<b>Männlich</b>	184 von 836 (22,0%)	20 von 251 (8,0%)	8 von 21 (38,1%)	94 von 356 (26,4%)	62 von 207 (30,0%)
<b>Weiblich</b>	197 von 769 (25,6%)	17 von 134 (12,7%)	4 von 30 (13,3%)	101 von 381 (26,5%)	74 von 222 (33,3%)

Tab. 13.3 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel bei der Indikation Spastik, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Anorexie/Wasting, Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle CAM (n=852)	Cannabisblüten (n=102)	Cannabisextrakt (n=24)	Dronabinol (n=698)	Sativex® (n=27)
<b>Gesamt</b>	488 (57,3%)	26 (25,5%)	17 (70,8%)	430 (61,6%)	14 (51,9%)
<b>Männlich</b>	233 von 402 (58,0%)	19 von 66 (28,8%)	6 von 11 (54,5%)	202 von 313 (64,5%)	6 von 12 (50,0%)
<b>Weiblich</b>	255 von 450 (56,7%)	7 von 36 (19,4%)	11 von 13 (84,6%)	228 von 385 (59,2%)	8 von 15 (53,3%)

Tab. 13.4 Häufigkeit des Therapieabbruchs nach Cannabisarzneimittel bei der Indikation Anorexie/Wasting, ergänzend aufgeteilt nach Männern und Frauen

Gründe für den Therapieabbruch sind insbesondere die ausbleibende bzw. nicht ausreichende Wirkung, Nebenwirkungen, die ein Weiterführen der Therapie ausschließen, im Einzelfall Wechselwirkungen und die Beendigung der Therapie durch den Tod der Patientin bzw. des Patienten. Tabelle 13.5 stellt die Abbruchgründe nach Cannabisarzneimittel für alle gemeldeten Therapieabbrüche dar. Bleibt bei der Betrachtung Nabilon aufgrund der geringen Fallzahl außen vor, fällt für Sativex® der recht hohe Anteil der Nebenwirkungen und für die Cannabisblüten der hohe Anteil an anderen Gründen als Abbruchgrund auf.

Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	Alle Fälle mit Therapieabbruch (n=5305)	Cannabisblüten (n=312)	Cannabisextrakt (n=415)	Dronabinol (n=3696)	Nabilon (n=13)	Sativex® (n=869)
Nicht ausreichende Wirkung	2043 (38,5%)	76 (24,4%)	160 (38,6%)	1435 (38,8%)	3 (23,1%)	369 (42,5%)
Nebenwirkungen	1373 (25,9%)	52 (16,7%)	128 (30,8%)	857 (23,2%)	4 (30,8%)	332 (38,2%)
Wechselwirkungen	15(0,3%)	1(0,3%)	2(0,5%)	9(0,2%)	0	3(0,3%)
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	137 (2,6%)	7 (0,3%)	11 (2,7%)	103 (2,8%)	0	16 (1,8%)
Versterben	1070 (20,2%)	76 (24,4%)	62 (14,9%)	869 (23,5%)	2 (15,4%)	61 (7,0%)
Andere Gründe	667 (12,6%)	100 (32,1%)	52 (12,5%)	423 (11,5%)	4 (30,8%)	88 (10,1%)

Tab. 13.5 Gründe für einen Therapieabbruch nach Cannabisarzneimittel

Tabellen 13.6 bis 13.8 beziehen sich auf die Therapieabbruchgründe bei den Hauptdiagnosen. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wird auf die Darstellung von Nabilon verzichtet.

Schmerz, Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM (n=3855)	Cannabisblüten (n=203)	Cannabisextrakt (n=354)	Dronabinol (n=2618)	Sativex® (n=674)
Nicht ausreichende Wirkung	1687(43,8%)	59(29,2%)	148(41,8%)	1185(45,3%)	293(43,5%)
Nebenwirkungen	1118(29,0%)	31(15,3%)	115(32,5%)	708(27,0%)	263(39,0%)
Wechselwirkungen	14(0,4%)	0	2(0,6%)	9(0,3%)	3(0,4%)
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	75(1,9%)	4(2,0%)	8(2,3%)	49(1,9%)	14(2,1%)
Versterben	481(12,5%)	42(20,7%)	40(11,3%)	363(13,9%)	35(5,2%)
Andere Gründe	480(12,5%)	67(33,0%)	41(11,6%)	304(11,6%)	1016(9,8%)

Tab. 13.6 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Schmerz nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM (n=381)	Cannabisblüten (n=37)	Cannabisextrakt (n=12)	Dronabinol (n=195)	Sativex® (n=136)
Nicht ausreichende Wirkung	159(41,7%)	11(29,7%)	6(50,0%)	83(42,6%)	59(43,4%)
Nebenwirkungen	126(33,1)	13(35,1%)	3(25,0%)	58(29,7%)	51(37,5%)
Wechselwirkungen	0	0	0	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	8(2,1%)	0	0	6(3,1%)	2(1,5%)
Versterben	36(9,5%)	4(10,8%)	2(16,7%)	18(9,2%)	12(8,8%)
Andere Gründe	52(13,7%)	9(24,3%)	1(8,3%)	30(15,4%)	12(8,8%)

Tab. 13.7 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Spastik nach Cannabisarzneimittel



Anorexie/Wasting Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM (n=488)	Cannabisblüten (n=26)	Cannabisextrakt (n=17)	Dronabinol (n=430)	Sativex® (n=14)
Nicht ausreichende Wirkung	84(17,2%)	3(11,5%)	2(11,8%)	76(17,7%)	2(14,3%)
Nebenwirkungen	58(11,9%)	4(15,4%)	4(23,5%)	47(10,9%)	3(21,4%)
Wechselwirkungen	1(0,2%)	1(3,8%)	0	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	22(4,5%)	0	1(5,9%)	21(4,9%)	0
Versterben	278(57,0%)	17(65,4%)	8(47,1%)	245(57,0%)	8(57,1%)
Andere Gründe	45(9,2%)	1(3,9%)	2(11,8%)	41(9,5%)	1(7,1%)

Tab. 13.8 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

Ergänzend werden in Tabelle 13.9 die Gründe des Therapieabbruchs für die Indikation Übelkeit/Erbrechen dargestellt. Mit einer Rate von nahezu 70% wird in dieser Gruppe das Versterben als Grund für die Therapiebeendigung angegeben. Dies verdeutlicht, dass Übelkeit und Erbrechen häufig im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung behandelt wurden.<sup>27</sup>

Übelkeit/Erbrechen, Gründe für den Therapieabbruch (Häufigkeit, %)	alle CAM, (n=277)	Cannabisblüten (n=11)	Cannabisextrakt (n=10)	Dronabinol (n=245)	Sativex® (n=7)
Nicht ausreichende Wirkung	28(10,1%)	0	0	27(11,0%)	1(14,3%)
Nebenwirkungen	23(8,3%)	2(18,2%)	0	17(6,9%)	2(28,6%)
Wechselwirkungen	0	0	0	0	0
Keine weitere Therapienotwendigkeit für Cannabisarzneimittel	18(6,5%)	2(9,1%)	1(10%)	15(6,1%)	0
Versterben	186(67,2%)	6(54,6%)	7(70%)	167(68,2%)	4(%)
Andere Gründe	22(7,9%)	1(9,1%)	2(20%)	19(7,8%)	0

Tab. 13.9 Gründe für einen Therapieabbruch bei der Indikation Übelkeit/Erbrechen nach Cannabisarzneimittel

## Diskussion

Insgesamt ist die Abbruchrate bei der Therapie mit Cannabisarzneimitteln gering, wenn bei der Bewertung berücksichtigt wird, dass die Therapie nur begonnen werden kann, wenn bisher verfügbare Arzneimittel keinen ausreichenden Therapieerfolg zeigten. Allerdings bleiben Daten der Krankenkassen zur Dauer einer Behandlung mit einem Cannabisarzneimittel zunächst abzuwarten. Nach den in SGB V festgelegten Kriterien dürfen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung behandelt werden, die mit bisher durchgeführten Therapieformen nicht zufriedenstellend behandelt werden konnten, weitere sinnvolle Therapieoptionen nicht zur Verfügung stehen und die Therapie mit einem Cannabisarzneimittel Aussicht auf eine Symptomverbesserung hat. Im allgemeinen Sprachgebrauch werden diese Patientinnen und Patienten oft als ‚austherapiert‘ bezeichnet, was eine gewisse Ratlosigkeit bezüglich weiterer Therapieangebote deutlich macht. Bleiben Sterbefälle bei der Betrachtung der Abbruchgründe außen vor, so liegt die Abbruchrate unter 25%. Die noch geringere Abbruchrate bei den mit Cannabisblüten behandelten Patientinnen und Patienten ist im Zusammenhang mit dem deutlich geringeren Durchschnittsalter und der ggf. bereits vorhandenen

Vorerfahrung mit der Anwendung von Cannabisblüten zu betrachten. Die Therapie mit Cannabisarzneimitteln wird deutlich häufiger aufgrund fehlender Wirksamkeit als aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen abgebrochen. Lediglich in 1373 Fällen (das entspricht 8,2% der gesamten 16809 Fälle) führten Nebenwirkungen zur Beendigung der Therapie. Es sei noch einmal betont, dass nach Abbruch einer Therapie mit einem Cannabisarzneimittel auch ein anderes Cannabisarzneimittel verwendet werden kann, dies jedoch in der Begleiterhebung aufgrund der Anonymisierung und der Vorgabe, für eine neu begonnene Therapie mit einem anderen Cannabisarzneimittel eine separate Meldung abzugeben, nicht sichtbar wird. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln führen nur selten zum Therapieabbruch.<sup>28</sup>

Inwiefern auch genetische Faktoren in Bezug auf das Endocannabinoidsystem für ausbleibende Wirkung bei einem Anteil der Patientinnen und Patienten verantwortlich sein können, ist noch nicht ausreichend untersucht, jedoch Inhalt derzeitiger Forschung.<sup>29</sup>

#### Zu Frage 14: Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität der oder des Versicherten.

In nahezu 70% der erfassten Fälle wird eine Verbesserung der Lebensqualität berichtet, bei Verwendung von Cannabisblüten sind es fast 90%. Bei Anorexie/Wasting sowie Übelkeit und Erbrechen fällt die Verbesserung mit 64% etwas geringer aus, bei einer bestehenden Spastik kommt es bei mehr als 75% der Patientinnen und Patienten zu einer Besserung. Die Tabellen 14.1 bis 14.5 stellen die Ergebnisse für die Hauptindikationen sowie die Diagnose Übelkeit und Erbrechen dar.

Gesamtheit der Datensätze, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle vollständigen Datensätze (n=16809)	Cannabisblüten (n=2773)	Cannabisextrakt (n=1351)	Dronabinol (n=10463)	Nabilon (n=34)	Sativex® (n=2188)
<b>Deutlich verbessert</b>	5557 (33,1%)	1701 (61,3%)	404 (29,9%)	2884 (27,6%)	4 (11,8%)	564 (25,8%)
<b>Moderat verbessert</b>	6216 (37,0%)	796 (28,7%)	541 (40,0%)	4052 (38,7%)	17 (50,0%)	810 (37,0%)
<b>Unverändert</b>	3931 (23,4%)	247 (8,9%)	314 (23,2%)	2757 (26,3%)	11 (32,4%)	602 (27,5%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	747 (4,4%)	18 (0,6%)	62 (4,6%)	519 (5,0%)	0	148 (6,8%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	358 (2,1%)	11 (0,4%)	30 (2,2%)	251 (2,4%)	2 (5,9%)	64 (2,9%)

Tab. 14.1 Veränderung der Lebensqualität bei der Gesamtheit der Datensätze nach Cannabisarzneimittel

Schmerz, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	alle vollständigen Datensätze (n=12842)	Cannabisblüten (n=1851)	Cannabisextrakt (n=1200)	Dronabinol (n=8160)	Nabilon (n=22)	Sativex® (n=1609)
<b>Deutlich verbessert</b>	4205 (32,7%)	1162 (62,8%)	362 (30,2%)	2300 (28,2%)	2 (9,1%)	379 (23,6%)
<b>Moderat verbessert</b>	4700 (36,6%)	479 (25,9%)	466 (38,8%)	3139 (38,5%)	12 (54,5%)	604 (37,5%)
<b>Unverändert</b>	3063 (23,9%)	193 (10,4%)	289 (24,1%)	2107 (25,8%)	7 (31,8%)	467 (29,0%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	610 (4,8%)	13 (0,7%)	53 (4,4%)	434 (5,3%)	0	110 (6,8%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	264 (2,1%)	4 (0,2%)	30 (2,5%)	180 (2,2%)	1 (4,5%)	49 (3,0%)

Tab. 14.2 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Schmerz nach Cannabisarzneimittel

Spastik, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=1607)	Cannabisblüten (n=385)	Cannabisextrakt (n=51)	Dronabinol (n=738)	Nabilon (n=3)	Sativex® (n=430)
<b>Deutlich verbessert</b>	539 (33,5%)	179 (46,5%)	10 (19,6%)	212 (28,7%)	1	137 (31,9%)
<b>Moderat verbessert</b>	675 (42,0%)	173 (44,9%)	29 (56,9%)	313 (42,4%)	1	159 (37,0%)
<b>Unverändert</b>	313 (19,5%)	29 (7,5%)	10 (19,6%)	179 (24,3%)	1	94 (21,9%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	57(3,5%)	3(0,8%)	2(3,9%)	24(3,3%)		28(6,5%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	23(1,4%)	1(0,3%)	0	10(1,4%)		12(2,8%)

Tab. 14.3 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Spastik nach Cannabisarzneimittel

Anorexie/Wasting, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)	Alle vollständigen Datensätze (n=852)	Cannabisblüten (n=102)	Cannabisextrakt (n=24)	Dronabinol (n=698)	Nabilon (n=1)	Sativex® (n=27)
<b>Deutlich verbessert</b>	188 (22,1%)	46 (45,1%)	3 (12,5%)	134 (19,2%)		5 (18,5%)
<b>Moderat verbessert</b>	323 (37,9%)	40 (39,2%)	11 (45,8%)	263 (37,7%)		9 (33,3%)
<b>Unverändert</b>	256 (30,0%)	11 (10,8%)	8 (33,3%)	226 (32,4%)	1	10 (37,0%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	41(4,8%)	1(1,0%)	2(8,3%)	35(5,0%)		3(11,1%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	44(5,2%)	4(3,9%)	0	40(5,7%)		0

Tab. 14.4 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Anorexie/Wasting nach Cannabisarzneimittel

<b>Übelkeit/Erbrechen, Veränderung der Lebensqualität (Häufigkeit, %)</b>	<b>Alle vollständigen Datensätze (n=376)</b>	<b>Cannabisblüten (n=22)</b>	<b>Cannabisextrakt (n=12)</b>	<b>Dronabinol (n=327)</b>	<b>Nabilon (n=5)</b>	<b>Sativex® (n=10)</b>
<b>Deutlich verbessert</b>	103(27,4%)	8(36,4%)	4(33,3%)	87(26,6%)	1(20%)	3(30%)
<b>Moderat verbessert</b>	140(37,2%)	12(54,5%)	8(66,7%)	114(34,9%)	3(60%)	3(30%)
<b>Unverändert</b>	112(29,8%)	1(4,5%)	0	107(32,7%)	1(20%)	3(30%)
<b>Moderat verschlechtert</b>	12(3,2%)	1(4,5%)	0	10(3,1%)	0	1(10%)
<b>Deutlich verschlechtert</b>	9(2,4%)	0	0	9(2,8%)	0	0

Tab. 14.5 Veränderung der Lebensqualität bei der Indikation Übelkeit/Erbrechen nach Cannabisarzneimittel

### Diskussion

Die Einschätzung zur Entwicklung der Lebensqualität hängt einerseits unmittelbar mit dem Therapieerfolg zusammen, andererseits aber auch mit dem weiteren Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung. So kann z.B. die Entwicklung der Lebensqualität eines ansonsten gesunden 46-jährigen Schmerzpatienten kaum mit der Lebensqualität einer 57-jährigen Patientin mit fortschreitender Multipler Sklerose oder eines 80-jährigen Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs verglichen werden. Daher sollten die Ergebnisse zur Entwicklung der Lebensqualität nicht überbewertet werden. Eine unveränderte oder gar schlechtere Lebensqualität muss nicht im Zusammenhang mit einer erfolglosen Therapie stehen.

Bei einer Besserung der Lebensqualität ist es zudem möglich, dass diese trotz gleichbleibender Symptomstärke auftritt. Aus zahlreichen Studien zum Schmerz ist beispielsweise bekannt, dass Arzneimittel im Einzelfall kaum die Schmerzstärke selbst beeinflussen, jedoch die Wahrnehmung des ‚Leids‘ was daraus entsteht. („Die Schmerzen sind gleich schwer, aber es macht mir nicht so viel aus“) Bei der Anwendung von Betäubungsmitteln, wie den hier untersuchten Cannabisarzneimitteln auch, besteht die Gefahr der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung. Ärztinnen und Ärzte müssen daher im Therapieverlauf überprüfen, ob die berichtete Steigerung der Lebensqualität auf die Wirkung eines Betäubungsmittels auf die bestehende Symptomatik oder auf eine Abhängigkeitsentwicklung zurückzuführen ist.

## **Zusammenfassende Bewertung des BfArM**

Am 10. März 2017 hat der Gesetzgeber Regelungen in Kraft gesetzt, die Ärztinnen und Ärzten die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Cannabisarzneimitteln zulasten der gesetzlichen Krankenkassen ermöglichen, auch wenn diese Arzneimittel zur Behandlung der bestehenden Erkrankung bzw. Symptomatik nicht als Fertigarzneimittel zugelassen sind. Ein Systembruch in der Arzneimittelversorgung, der als notwendig erachtet wurde, um Patientinnen und Patienten, denen zur Behandlung ihrer Symptome keine weiteren Arzneimittel zur Verfügung stehen und bei denen die Behandlung mit Cannabisarzneimitteln eine Aussicht auf Erfolg hat, nicht der Selbsttherapie, u.a. aus dem Selbstanbau von Cannabis, zu überlassen.

Die eingeleiteten Maßnahmen sollten sowohl die Versorgungssicherheit herstellen als auch Anreize für die Erforschung von Cannabisarzneimitteln bieten, um mittelfristig die arzneimittelrechtliche Zulassung von Fertigarzneimitteln zu erreichen, die als sichere und wirksame Arzneimittel den Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen.

Um die Auswirkungen der gesetzlichen Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von Cannabisarzneimitteln zu überprüfen, wurde das BfArM mit der Durchführung einer über fünf Jahre laufenden Begleiterhebung beauftragt, deren Ergebnisse hier nun vorgestellt wurden. Die Ergebnisse sollen es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermöglichen, über die Regelungen zur Erstattung der Behandlungskosten mit Cannabisarzneimitteln neu zu entscheiden.

Wie in der Einleitung dieses Berichts erwähnt, handelt es sich bei der Begleiterhebung nicht um eine klinische Studie, die zur Prüfung von Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels unabdingbar ist. Es handelt sich um die Sammlung nicht überprüfbarer, anonymisierter Behandlungsdaten, die wichtige Hinweise auf mögliche Anwendungsgebiete, Nebenwirkungen, Patientencharakteristika und auch mögliche Begrenzungen einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln liefern. Diese Daten bieten eine Grundlage um klinische Studien und die Entwicklung zulassungsfähiger Arzneimittel vorzubereiten bzw. bereits begonnene Entwicklungen weiterzuführen.

Mit insgesamt rund 21.000 vollständigen und damit auswertbaren Datensätzen steht eine relevante Datenmenge zur Verfügung. In Anbetracht der gesetzlichen Verpflichtung für Ärztinnen und Ärzte, an der auch für sie anonymen Erhebung teilzunehmen, ist die Rücklaufquote gering. Bereits publizierte Daten von Krankenkassen und Analysten lassen im Abgleich mit den gemeldeten Fällen in der Begleiterhebung darauf schließen, dass die Meldelücke insbesondere die Verordnung von Cannabisblüten durch Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung betrifft.

Die Ergebnisse der Begleiterhebung entsprechen denen, die sich bereits bei den in 2019 und 2021 publizierten Zwischenauswertungen abgezeichnet hatten. Chronische Schmerzen sind in mehr als drei Viertel der übermittelten Fälle Grund für die Therapie mit einem Cannabisarzneimittel. Die Behandlung einer Spastik unterschiedlicher Ursache folgt mit etwa 10%. Viele der behandelten Symptome (mindestens 15%) stehen im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung. Neben Schmerzen sind dies insbesondere Übelkeit und Erbrechen sowie starker Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit.

Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisarzneimitteln behandelt werden, sind im Durchschnitt 57 Jahre alt und in der Mehrzahl weiblich. Dies gilt für alle Cannabisarzneimittel, nur nicht für die Blüten. Patientinnen und Patienten, die mit Cannabisblüten behandelt werden, sind im Mittel lediglich 45,5 Jahre alt und in zwei Drittel der Fälle männlich. Dies sind nur zwei der zahlreichen Besonderheiten, die sich für die Gruppe der mit Blüten Behandelten ergeben. Bezogen auf den THC-Gehalt werden diese Patientinnen und Patienten mit einer vielfach höheren Dosis therapiert. Sie bewerten den Therapieerfolg grundsätzlich höher, brechen die Therapie seltener ab und geben

seltener Nebenwirkungen an. Lediglich die Nebenwirkung „euphorisierende Wirkung“ wird dreimal häufiger berichtet als bei den anderen Cannabisarzneimitteln.

Bezogen auf alle gemeldeten Fälle wurde die Therapie mit einem Cannabisarzneimittel in etwa einem Drittel der Fälle vor Ablauf eines Jahres abgebrochen. Bleiben die Todesfälle bei der Betrachtung der Therapieabbrüche außen vor, waren es 25%. Der Hauptgrund für einen Abbruch der Therapie war die ausbleibende bzw. nicht ausreichende Wirkung.

Nebenwirkungen sind bei der Therapie mit Cannabisarzneimitteln vergleichsweise häufig. Die Nebenwirkungen scheinen überwiegend nicht schwerwiegend zu sein, da die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen vergleichsweise gering war. Die Nebenwirkungen entsprechen in Art und Häufigkeit denen, die bereits von den zugelassenen Fertigarzneimitteln auf Cannabisbasis (Sativex®, Canemes® und dem u.a. in den USA zugelassenen Marinol® (entsprechend Dronabinol)) bekannt sind. Im Sinne der Therapiesicherheit bei der Verwendung nicht ausreichend geprüfter Arzneimittel ist dies eine positive Nachricht, die eine Überprüfung im Rahmen klinischer Prüfungen jedoch nicht entbehrlich macht.

Die positive Einschätzung zur therapeutischen Wirkung und zur Entwicklung der Lebensqualität ist für alle Patientinnen und Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr therapiert wurden, folgerichtig, da ansonsten die Therapie nicht fortgeführt worden wäre. Aufgrund der großen Meldelücke in der Begleiterhebung bleiben zunächst Daten der Krankenkassen abzuwarten, die Auskunft darüber geben, ob tatsächlich zwei Drittel der genehmigten Therapien über einen Zeitraum von einem Jahr fortgeführt wurden.

Unter Berücksichtigung der bereits weltweit verfügbaren Informationen zu arzneimittelrechtlich zugelassenen Arzneimitteln auf Cannabisbasis, die für die Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose, des wasting-Syndroms, seltener Formen einer kindlichen Epilepsie sowie von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bestehen, hat sich die Behandlung chronischer Schmerzen als die zentrale Indikation in der Begleiterhebung herausgestellt. Chronische Schmerzen sind in der Bevölkerung sehr häufig. Dies birgt die Gefahr, dass seltene Erkrankungen, wie z.B. Tic-Störungen oder Sonderformen des Kopfschmerzes (wie Clusterkopfschmerz oder Migräne), die nur einen sehr geringen Anteil bei den gemeldeten Fällen ausmachen, bei der Entwicklung weiterer Fertigarzneimittel auf Cannabisbasis, aus dem Fokus geraten. Dies sollte nicht passieren.

Nicht ohne Sorge sehen wir die Ergebnisse zu den Cannabisblüten. Das vergleichsweise geringe Alter, der hohe Männeranteil, die auf THC bezogen hohe Dosis, bei gleichzeitig fehlenden Erkenntnissen aus wissenschaftlichen Publikationen zu Wirksamkeit und Sicherheit bei solchen Dosierungen, wirft die Frage nach Abgrenzung zwischen tatsächlich therapeutischen Effekten und erlebter Steigerung des Wohlbefindens bei hoher Abhängigkeitsgefahr auf. Dies gilt es von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten stets im Blick zu halten, um Fehlentwicklungen vorzubeugen.

Die Sorge wird durch die noch nicht abgeschlossene Analyse einer Stichprobe von Verschreibungen mit Cannabisarzneimitteln verstärkt. Unter Einbeziehung von Privatrezepten, die Patientinnen und Patienten außerhalb der Begleiterhebung betreffen, zeigt sich ein noch höherer Männeranteil und ein noch geringeres Durchschnittsalter bezüglich der Verschreibung von Cannabisblüten.

Positiv zu bewerten ist, dass klinische Studien mit Cannabisarzneimitteln in der Zwischenzeit auch in Deutschland begonnen wurden. Ziel muss es bleiben, die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln in klinischen Studien zu belegen und die Zulassung von Fertigarzneimitteln anzustreben, um den eingangs beschriebenen Systembruch wieder zu heilen.

<sup>1</sup> Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06. März 2017; BGBl I, S. 403

<sup>2</sup> Verordnung über die Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung – CanBV) vom 23. März 2017 (BGBl IS. 520)

<sup>3</sup> Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. März 2022 (BGBl. I S. 473) geändert worden ist

<sup>4</sup> CANNA-TICS: Hannover Medical School: EudraCT Number: 2016-000564-42: A randomized multi-centre double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders (CANNA-TICS)

VER-CLBP-001: EudraCT Number: 2020-000107-36: Proof of efficacy, maintenance of efficacy, long-term safety and investigation of the potential for dependence and abuse and the effect of abrupt drug withdrawal of VER-01 in a multicenter study.

AGMT\_DISCOVER: EudraCT Number: 2019-000616-28: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III clinical trial to investigate the efficacy and safety of Dronabinol in the Improvement of Chemotherapy-induced and tumor-Related... <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000616-28/DE>

Weitere klinische Studien weltweit sind u.a. über Eudra-CT recherchierbar.

<sup>5</sup> [www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/marihuana-als-medizin-zahlder-cannabis-patienten-steigt-aber-nichtso-schnell-wie-erwartet/26793480.html?](http://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/marihuana-als-medizin-zahlder-cannabis-patienten-steigt-aber-nichtso-schnell-wie-erwartet/26793480.html?)

<sup>6</sup> Ginsburg BC, Hensler JG. Age-related changes in CB1 receptor expression and function and the behavioral effects of cannabinoid receptor ligands. *Pharmacol Biochem Behav.* 2022 Feb;213:173339. doi: 10.1016/j.pbb.2022.173339. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35077729.

<sup>7</sup> Schmidt-Wolf, G. & Cremer-Schaeffer, P. Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland – Zwischenauswertung. *Bundesgesundheitsbl* (2019) 62: 845. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02968-0>

Schmidt-Wolf, G., Cremer-Schaeffer, P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. *Bundesgesundheitsbl* 64, 368–377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>

<sup>8</sup> Cremer-Schaeffer, P., Schmidt-Wolf, G. & Broich, K. Cannabisarzneimittel in der Schmerztherapie - Zwischenauswertung der Cannabisbegleiterhebung hinsichtlich der primär behandelten Symptomatik Schmerz. *Schmerz* (2019) 33: 415. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00399-z>

<sup>9</sup> Schmidt-Wolf G, Peter Cremer-Schaeffer P. Zwischenergebnisse der Cannabis-Begleiterhebung zu Dronabinol. Interim results of the survey accompanying the prescription of cannabis-based medicines in Germany regarding dronabinol. *Dtsch Arzteblatt Int* 2021; 118: 177-8; DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0125 <https://www.aerzteblatt.de/archiv/inhalt?heftid=6573>

<sup>10</sup> Schmidt-Wolf, G., Cremer-Schaeffer, P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. *Bundesgesundheitsbl* 64, 368–377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>

<sup>11</sup> Wallace MS, Marcotte TD, Atkinson JH, Padovano HT, Bonn-Miller M. A Secondary Analysis from a Randomized Trial on the Effect of Plasma Tetrahydrocannabinol Levels on Pain Reduction in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Pain.* 2020 Nov-Dec;21(11-12):1175-1186. doi: 10.1016/j.jpain.2020.03.003. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565122.

Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, Ogintz M, Abalia H, Lupo T, Hayon Y, Eisenberg E. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain.* 2020 Sep;24(8):1505-1516. doi: 10.1002/ejp.1605. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32445190; PMCID: PMC7496774.

Bonomo Y, Norman A, Collins L, O'Neill H, Galettis P, Trinca J, Strauss N, Martin J, Castle D. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Medicinal Cannabis Formulation in Patients with Chronic Non-cancer Pain on Long-Term High Dose Opioid Analgesia: A Pilot Study. *Pain Ther.* 2022 Mar;11(1):171-189. doi: 10.1007/s40122-021-00344-y. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34921662; PMCID: PMC8861237.

Wang L, Hong P J, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong C J et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials *BMJ* 2021; 374 :n1034 doi:10.1136/bmj.n1034

Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, Heen AF, Merglen A, Campbell F, Granan LP, Aertgeerts B, Buchbinder R, Coen M, Juurlink D, Samer C, Siemieniuk RAC, Kumar N, Cooper L, Brown J, Lytvyn L, Zeraatkar D, Wang L,

- Guyatt GH, Vandvik PO, Agoritsas T. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021 Sep 8;374:n2040. doi: 10.1136/bmj.n2040. PMID: 34497062.
- IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. *Pain*. 2021 Jul 1;162(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002265. PMID: 33729207.
- Kraft, B., Stromer, W. Der Einfluss von Cannabis und Cannabinoiden auf Anästhesie und Analgesie in der perioperativen Phase. *Schmerz* 34, 314–318 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00482-020-00449-x>
- Cuttler C, Spradlin A, Cleveland MJ, Craft RM. Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine. *J Pain*. 2020 May-Jun;21(5-6):722-730. doi: 10.1016/j.jpain.2019.11.001. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715263.
- Jahn F, Wörmann B, Brandt J, Freidank A, Feyer P, Jordan K: The prevention and treatment of nausea and vomiting during tumor therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 382–92. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0093
- Horneber M, Landwehr C, Kalbermatten-Magaya N, et al.: Medizinischer Cannabis und Cannabinoide – Onkopedia Leitlinie, URL: [www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/medizinischer-cannabis-und-cannabinoide/@guideline/html/index.html](http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/medizinischer-cannabis-und-cannabinoide/@guideline/html/index.html). (last accessed on 16 December 2021).
- Chow R, Valdez C, Chow N, et al.: Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020; 28: 2095–103 [CrossRef MEDLINE](#)
- Grimison P, Mersiades A, Kirby A, et al.: Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol* 2020; 31: 1553–60 [CrossRef MEDLINE](#)
- Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Almog S, Meiri D, Konikoff FM. Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn's Disease, a Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 8;15(11):1799-1806. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab069. PMID: 33858011.
- <sup>12</sup> Ursula Marschall, Helmut L'hoest, Beata Hennig  
Heilsbringer Cannabis – wirklich ein Segen für die Schmerzmedizin? Auszug aus: BARMER Gesundheitswesen aktuell 2018 (Seite 218–271)
- <sup>13</sup> Glaeske G, Sauer K (2018). TK Cannabis Report 2018.
- <sup>14</sup> Glaeske Muth Cannabis report 2020, Socium, Universität Bremen
- <sup>15</sup> Johnson E, Maag G. Medizinal-Cannabis Markt und Versorgung im Jahr 2020, *Pharm. Ind.* 83, Nr. 6, 752–762 (2021)
- <sup>16</sup> Marina Santiago, Shivani Sachdev, Jonathon C. Arnold, Iain S. McGregor, and Mark Connor. Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Functional Activity of D9-THC at Human CB1 and CB2 Receptors. *Cannabis and Cannabinoid Research*. Sep 2019.165-176. <http://doi.org/10.1089/can.2019.0016>
- Suraev, A., Lintzeris, N., Stuart, J. et al. Composition and Use of Cannabis Extracts for Childhood Epilepsy in the Australian Community. *Sci Rep* 8, 10154 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28127-0>
- Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No "Strain," No Gain. *Front Plant Sci*. 2019 Jan 9;9:1969. doi: 10.3389/fpls.2018.01969. PMID: 30687364; PMCID: PMC6334252.
- Arnell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, Haber PS, McGregor IS. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Sep;236(9):2713-2724. doi: 10.1007/s00213-019-05246-8. Epub 2019 May 1. PMID: 31044290; PMCID: PMC6695367.
- Colizzi M, Ruggeri M and Bhattacharyya S (2020) Unraveling the Intoxicating and Therapeutic Effects of Cannabis Ingredients on Psychosis and Cognition. *Front. Psychol.* 11:833. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00833
- Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry*. 2018 Sep 5;8(1):181. doi: 10.1038/s41398-018-0191-x. PMID: 30185793; PMCID: PMC6125482.
- Lawn W, Freeman TP, Pope RA, Joye A, Harvey L, Hindocha C, Mokrysz C, Moss A, Wall MB, Bloomfield MA, Das RK, Morgan CJ, Nutt DJ, Curran HV. Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: an evaluation of the cannabis 'amotivational' hypotheses. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Oct;233(19-20):3537-52. doi: 10.1007/s00213-016-4383-x. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27585792; PMCID: PMC5021728.
- Dalton, William S., Martz, Robert, Lemberger, Louis, Rodda, Bruce E., Forney, Robert B., (1976), Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 19, doi: 10.1002/cpt1976193300.



---

DL Boggs, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, and Ranganathan M (2018) Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology REVIEWS* (2018) 43, 142–154

<sup>17</sup> Mørland J, Bramness JG.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) is present in the body between smoking sessions in occasional non-daily cannabis users. *Forensic Sci Int.* 2020 Apr;309:110188. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110188. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32120192.

<sup>18</sup> Bhaskar A, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *Journal of Cannabis Research* (2021) 3:22 <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1>

Freeman TP, Lorenzetti V. 'Standard THC units': a proposal to standardize dose across all cannabis products and methods of administration. *Addiction.* 2020 Jul;115(7):1207-1216. doi: 10.1111/add.14842. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31606008.

<sup>19</sup> Wallace MS, Marcotte TD, Atkinson JH, Padovano HT, Bonn-Miller M. A Secondary Analysis from a Randomized Trial on the Effect of Plasma Tetrahydrocannabinol Levels on Pain Reduction in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Pain.* 2020 Nov-Dec;21(11-12):1175-1186. doi: 10.1016/j.jpain.2020.03.003. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32565122.

<sup>20</sup> Hojo M et al.  $\mu$ -Opioid Receptor Forms a Functional Heterodimer With Cannabinoid CB1 Receptor: Electrophysiological and FRET Assay Analysis. *J Pharmacol Sci* 108, 308 – 319 (2008)

<sup>21</sup> Gomez DM, Everett TJ, Hamilton LR, Ranganath A, Cheer JF, Oleson EB. Chronic cannabinoid exposure produces tolerance to the dopamine releasing effects of WIN 55,212-2 and heroin in adult male rats. *Neuropharmacology.* 2021 Jan;182:108374. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108374. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33115642; PMCID: PMC7836093.

<sup>22</sup> Sativex® (2015) Fachinformation <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013156> Zugegriffen: 15.Juni2022

<sup>23</sup> Canemes® (2019) Fachinformation. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021517> Zugegriffen: 15.Juni2022

<sup>24</sup> Marinol® (2017) Prescribing Information (U.S.)

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf) Zugegriffen:15.Juni2022

<sup>25</sup> Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, Vandrey R, Irwin C, Haber PS, McGregor IS. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl).* 2019 Sep;236(9):2713-2724. doi: 10.1007/s00213-019-05246-8. Epub 2019 May 1. PMID: 31044290; PMCID: PMC6695367.

<sup>26</sup> Maguire RF, Wilkinson DJ, England TJ, O'Sullivan SE. The Pharmacological Effects of Plant-Derived versus Synthetic Cannabidiol in Human Cell Lines. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2021 Jul 29;4(2):86-96. doi: 10.1159/000517120. PMID: 35224428; PMCID: PMC8832208. (no pharmacological difference in vitro found)

<sup>27</sup> Stith SS, Li X, Orozco J, Lopez V, Brockelman F, Keeling K, Hall B, Vigil JM. The Effectiveness of Common Cannabis Products for Treatment of Nausea. *J Clin Gastroenterol.* 2022 Apr 1;56(4):331-338. doi: 10.1097/MCG.0000000000001534. PMID: 35258504.

<sup>28</sup> Thomas TF, Metaxas ES, Nguyen T, Bennett W, Skienzielewski KV, Quinn DH, Scaletta AL. Case report: Medical cannabis-warfarin drug-drug interaction. *J Cannabis Res.* 2022 Jan 10;4(1):6. doi: 10.1186/s42238-021-00112-x. PMID: 35012687; PMCID: PMC8744571.

Antoniou T, Ho J. Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ* 2020 March 2;192:E206. doi: 10.1503/cmaj.191097

<sup>29</sup> Bourgault Z, Matheson J, Mann RE, Brands B, Wickens CM, Tiwari AK, Zai CC, Kennedy J, Le Foll B. Mu opioid receptor gene variant modulates subjective response to smoked cannabis. *Am J Transl Res.* 2022 Jan 15;14(1):623-632. PMID: 35173880; PMCID: PMC8829626.