

Ist Hanf die Lösung?

- Ein Erfahrungsaustausch über Cannabinoide
in der pädiatrischen Palliativversorgung

DKST- Workshop

17. März 2017

Stephanie Pieper

Eva Bergsträsser



*Das Spital der
Eleonorenstiftung*



Cannabis sativa / HANF

- Eine der ältesten Nutzpflanzen der Welt
- Hanffaser zur Herstellung von Seilen, Textilien und Spezialpapier u.a.
- Samen als Lebens- und Futtermittel
- Öle als Lebensmittel, Kosmetika und medizinische oder technische Öle
- *Cannabis sativa* als Rauschmittel – mehr psychedelische und anregende Wirkung i.Vgl. zu *Cannabis indica* (sedativ) – whs. durch höheren Cannabidiol (CBD)-Gehalt

Cannabinoide in der Medizin

- Erste Verschreibungen weit v.Chr. (Indien, China) bei Malaria, Gicht, Rheuma, u.a.
- Bereits im 19. Jhd. eingesetzt für die Behandlung von Epilepsie und auch Analgesie, Sedation, Muskelrelaxanz, Antiemetikum und Appetitstimulanz.
- Die meisten Erfahrungen stammen aus dem Bereich der Erwachsenen.
- Vorsichtige Empfehlungen werden in der Pädiatrischen Palliative Care gemacht und Familien sind häufig die, die danach fragen.

Whiting PF et al. Cannabinoids for medical use. Systematic review. JAMA 2015; 313(24):2456-73

Friedman E, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. NEJM 2015;373:1048-58

Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Therapeutische Potenzial von Cannabis. DÄB 2012

Yen J, Farquhar-Smith P. Role of cannabinoids in the management of pain: history and current insight. Eur J Pall Care 2011;18(4):166-9

Fankhauser M. Cannabis als Arznei. Vergleich der therapeutischen Anwendung in Deutschland und der Schweiz. Dt Apoth Z 2015;30:36-40

Gottschling S. Cannabinoide bei Kindern. Angew Schmerzther Palliatmed 2011;1:37-9

Rieder MJ. Is the medical use of cannabis a therapeutic option for children? Paediatr Child health 2016;21:31-4

Kuhlen M et al. Effective treatment of spasticity using dronabinol in PPC. 2016;20:898-903

Cannabinoide

- Endocannabinoide
- Phytocannabinoide
 - Delta-9-THC (Tetrahydrocannabinol)
 - Dronabinol®
- Synthetische Cannabinoide
 - Nabilone®
 - Marinol®
 - Sativex®

Modulieren physiologische Prozesse: Motorik, Erinnerung, Appetit, Stimmung, Schmerz, u.a.


Wirkungsmechanismus




- Aktivierung der körpereigenen Cannabinoidrezeptoren (CB1 und CB2)
 - CB1 (zentrale und periphere Neurone)
 - Zentrale Schmerzwahrnehmung
 - Periphere Schmerzweiterleitung
 - CB2 (Immunzellen)
 - Periphere Hemmung der Nozizeption
- Cannabidiol (indirekter Antagonist)
 - entzündungshemmende Wirkung
 - ohne psychoaktive Wirkung

WIRKUNGEN (erwünscht)


- Antiemese
- Analgesie
- Appetitsteigerung
- Muskelrelaxierung
- Stimmungsaufhellung
- Beruhigung

Therapeutischer Einsatz

 = Pädiatrie

- Onkologie
 - Zytostatika-induzierte Übelkeit und Erbrechen (über 5HT3 Rezeptor) 
 - Tumorkachexie
- Chronische Schmerzen  (v.a. palliativ)
 - Neuropathische Schmerzen
- Spastizität 
- Restless leg Syndrom

Cannabidiol

- Epilepsie (v.a. Dravet Syndrom, Lennox
Gastaud Syndrom) 

Wirkungen unerwünscht

- Mundtrockenheit
- Schwindel
- Müdigkeit
- Benommenheit
- Euphorie/Dysphorie
- Tachykardie
- Hypotonie

Unsere Erfahrungen mit Dronabinol

Therapiestart	in Datteln	andere Klinik
2012	2	2
2013	2	1
2014	2	
2015	4	1
2016	4	1
n=19	14	5

Stationäre Aufnahmen pro Jahr: ca. 200

Grunderkrankungen

Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (7)

Kongenitale Hirnfehlbildung (4)

Septo-optische Dysplasie

Molybdän – Cofaktor – Mangel

Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration

Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (2)

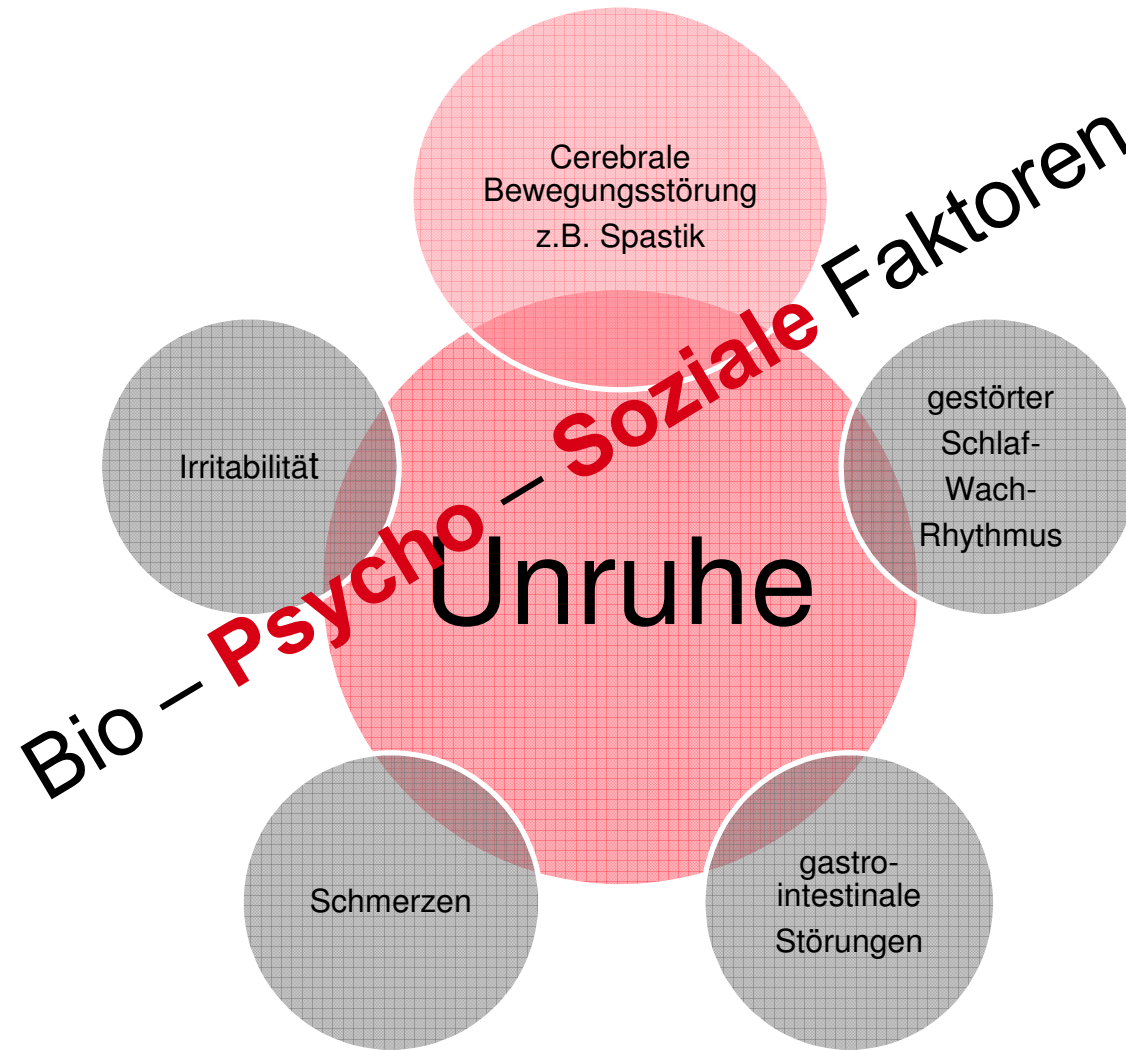
Metachromatische Leukodystrophie

Adenylosuccinat- Lyase-Mangel

Opticusgliom

Begleiterkrankung	Patientenanzahl
Schwere psychomotorische Entwicklungsretardierung	18
Schwere Bewegungsstörung	18
Epilepsie	16
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (CPAP Atemhilfe)	2
Zentrale Apnoen	1

Therapieziel: Reduktion der Unruhe



Unsere Erfahrungen

Patienten-Charakteristika	Median	Range
Alter bei Beginn (n=18)	9 Jahre	18 Monate – 19 Jahre
Gewicht bei Beginn (n=18)	22 kg	11 – 43
Dronabinol - Dosis (n=18)	0,25 mg/kgKG/d (2 - 3 ED)	0,1 – 0,4

*Patient aus
Homburg
1 mg/kgKG/die

Dronabinol – Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Dosis (mg/kg/d)	Konsequenz
Müdigkeit	0,1	Symptom im Verlauf sistiert, Dronabinol fortgeführt
Psychomimetische NW <ul style="list-style-type: none"> •Lach- und Wein – Flash •Tremor •Hypopnoe (O₂-Vorlage) (Cave: 5 Antiepileptika) 	0,09	Dronabinol abgesetzt
Psychomimetische NW <ul style="list-style-type: none"> •Dysphorisch-paradoxe NW 	0,6	Dosisreduktion 0,4 mg/kg/d, Symptome sistiert
Lachflashes mit Zyanose	0,36	Symptome im Verlauf rückläufig, Dronabinol fortgeführt
Apnoe <ul style="list-style-type: none"> •Maskenbeatmung 	0,3	Dronabinol abgesetzt
Hypopnoe	0,25	Dronabinol abgesetzt

Akzidentelle Intoxikation

- 11 Jahr, Opticusgliom, chronische Schmerzstörung
- Etiketle von Apotheke falsch beschriftet
- 10-fache Dosis über 3 Tage
- 10 mg/kg/d anstelle von 1 mg/kg/d

→ **Vigilanzminderung**

Das „Standard“-BtM-Rezept

Bundesdruckerei 01 13 Nachdruck verboten

TEIL II für die Apotheke zur Verrechnung

BVG	SprSt. Bedarf	Begr.-Pflcht	Apotheken-Nummer / IK
6	9		

Zuzahlung: Gesamt-Brutto:

Name, Vorname des Versicherten: Mustermann, Heinz geb. am: 22.05.1938
Mustergasse 10
60123 Frankfurt/Main 10/16

Kassen-Nr.: 5167990 Versicherten-Nr.: A 123456789 Status: 12345

Betriebsstätten-Nr.: 401234521 Arzt-Nr.: 178230485 Datum: 30.05.2013

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

- Ölige Dronabinol Tropfen 25 mg/ml (NRF 22.8)
- 10 ml (entspr. 250 mg Dronabinol)

Gemäß schriftlicher Anweisung

Dr. med. Hans Müller, Arzt
Hauptstraße 10, 60123 Frankfurt
Telefon: 069-104421

Hans Müller

**einheitliche
Verordnung!**

Dronabinol Therapieerfolg

- Symptomreduktion: 9/19
- Abgesetzt bei fehlender Wirkung: 3/19
 1. Kein Effekt auf Unruhe, Dronabinol max. 0,2 mg/kg/d
 - Fehlindikation: Unruhe durch Sekretprobleme
→ Sekretmanagement und Scopolamin erfolgreich
 2. Kein Effekt auf Unruhe, fragl. Hypopnoen, Dronabinol max. 0,25 mg/kg/d
 3. Kein Effekt auf Unruhe, Dronabinol max. 0,15 mg/kg
 - V.a. Halluzinationen als Ursache der Unruhe
→ Risperidon hilfreich
- Wirkung nicht beurteilbar: 7/19
 - da vorzeitig bei Nebenwirkung abgesetzt (2)
 - da Therapieeinstellung nicht bei uns erfolgt (5)

	Alter (J)	Diagnose	Indikation	Präparat	Dosis mg/kg	Effekt	NW	Behandl.-dauer (Mte)	Beh. Status
1	2.8	M. Alexander	Erbrechen	Cannabistinktur	0.27-0.4	+/-	Anfangs Müdigkeit	13	†
2	6.5	FIRES Syndrom	Dystone Krisen	Dronabinol	0.4	+	-	24	weiter
3	9.5	Hypoxische Encephalopathie	Unruhe	Cannabistinktur	0.15	+	-	12	weiter
4a	16.8	Niemann Pick C	Spastizität	Cannabistinktur	0.15	+	-	22	weiter
4b	16.8	Niemann Pick C	Epilepsie	Cannabidiol	2	?	-	1	weiter
5a	12.3	Niemann Pick C	Spastizität	Cannabistinktur	0.1-0.5	+	-	15	weiter
5b	12.3	Niemann Pick C	Epilepsie, Status epilep.	Cannabidiol	2	+	-	3	weiter
6	12J	Unklare Encephalopathie	Spastizität	Cannabistinktur	0.1	+	-	?	†
7	14J	Unklare Encephalopathie	Spastizität	Cannabistinktur	0.1	?	-	2	weiter
8	7.6	Nephroblastom Rezidiv EOL Care	Schmerzen	Cannabistinktur	0.14-0.4	+	-	0.1	†
9	16.2	Unklares Krankheitsbild Hepatomegalie, Steatose, Skelettdysplasie	Schmerzen, Übelkeit	Cannabistinktur	0.34-0.4	+/-	Unangenehmer Geschmack	36	gestoppt
10	10.8	SCT bei Thalassämie; schwere chron. GVHD	Schmerzen	Cannabistinktur	0.05	?	AE unklarer Ätiologie Verwirrtheit / Bradypnoe	1.5	†
11	8.3	B-NHL Lymphom Stad. IV	Übelkeit	Cannabistinktur	0.05-0.075	+	-	2	gestoppt
12	13.7	Diffuses Schmerzsyndrom	Schmerzen	Cannabistinktur	0.07-0.18	+/-	Schwindel	2	gestoppt
13	17	HIV-Erkrankung	Schmerzen	?	?	+	-	6	†

Mediane Dosis 0.2 mg/kg/Dosis in 2-3 Dosen/Tag
Range 0.05-0.65

BtM - verschreibungsfähige Cannabisprodukte



Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)

1998: Dronabinol = natürlich, voll- oder teilsynthetisches THC

2015: Nabilon= vollsynthetisches THC

seit 2017 als Canemes® verfügbar

Zulassung: Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie

Cannabidiol (CBD)

2011: Sativex® = Kombination THC und CBD

Zulassung: schwere Spastik bei Multipler Sklerose

Medizinalhanf (Cannabisblüten und –extrakte)

bisher Antrag zum Erwerb beim BfArM

Checkliste – Kostenübernahme

1. Patient leidet an einer lebensbedrohlichen Erkrankung
2. Standardtherapie oder Therapiealternativen
 - nicht vorhanden
 - wirkungslos
 - kontraindiziert → Nebenwirkungen
3. Dronabinol erreicht effektive Linderung leidvoller Symptome, positive Wirkung auf Krankheitsverlauf.

bereits im stationären Setting bewiesen 😊



Bundesministerium
für Gesundheit

Pressemitteilung

Berlin, 19. Januar 2017

Nr. 02

**Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe:
„Schwerkranke müssen bestmöglich versorgt werden“**

Gesetz „Cannabis als Medizin“ vom Bundestag einstimmig beschlossen

Therapeutische Anwendung in der Schweiz

- Schweizerisches Betäubungsmittelgesetz erlaubt seit 2011 die Verwendung natürlicher Cannabinoide.
 - THC (synthetisch und natürlich)
 - Registriertes Fertigpräparat Sativex®
 - Magistralrezepturen Cannabistinktur und Cannabisöl

Voraussetzungen:

- Ausnahmebewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen (BAG)
 - Incl. Einverständniserklärung der Eltern
- BtM

- Cannabidiol (CBD) kann auf normalem Rezept verordnet werden.


Ist Hanf die Lösung

?

Hanfmuseum
Amsterdam

Eine Überraschung in Zürich

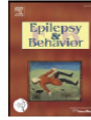
- 12j Pat. mit Niemann Pick C mit Status epilepticus
- Familie bereitet sich und die Familie auf das Sterben ihrer Tochter vor
 - Alle Antikonvulsiva werden von der Mutter abgesetzt und die bereits vorhandenen Cannabistropfen erhöht und schliesslich mit CBD ergänzt.
 - Nach 3 Wochen sistieren die Krämpfe und sie erholt sich von dieser schweren Krankheitsepisode.



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh




Brief Communication

Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy

Brenda E. Porter, Catherine Jacobson*

* Department of Neurology, Stanford University, USA



ARTICLE INFO

Article history:
Received 24 May 2013
Revised 23 July 2013
Accepted 30 August 2013

Keywords:
Epilepsy
Pediatric
Intractable
Cannabidiol
Side effects
Medically refractory seizures
Treatment-resistant
Dravet syndrome

ABSTRACT

Severe childhood epilepsies are characterized by frequent seizures, neurodevelopmental delays, and impaired quality of life. In these treatment-resistant epilepsies, families often seek alternative treatments. This survey explored the use of cannabidiol-enriched cannabis in children with treatment-resistant epilepsy. The survey was presented to parents belonging to a Facebook group dedicated to sharing information about the use of cannabidiol-enriched cannabis to treat their child's seizures. Nineteen responses met the following inclusion criteria for the study: a diagnosis of epilepsy and current use of cannabidiol-enriched cannabis. Thirteen children had Dravet syndrome, four had Doose syndrome, and one each had Lennox-Gastaut syndrome and idiopathic epilepsy. The average number of antiepileptic drugs (AEDs) tried before using cannabidiol-enriched cannabis was 12. Sixteen (84%) of the 19 parents reported a reduction in their child's seizure frequency while taking cannabidiol-enriched cannabis. Of these, two (11%) reported complete seizure freedom, eight (42%) reported a greater than 80% reduction in seizure frequency, and six (32%) reported a 25–60% seizure reduction. Other beneficial effects included increased alertness, better mood, and improved sleep. Side effects included drowsiness and fatigue. Our survey shows that parents are using cannabidiol-enriched cannabis as a treatment for their children with treatment-resistant epilepsy. Because of the increasing number of states that allow access to medical cannabis, its use will likely be a growing concern for the epilepsy community. Safety and tolerability data for cannabidiol-enriched cannabis use among children are not available. Objective measurements of a standardized preparation of pure cannabidiol are needed to determine whether it is safe, well tolerated, and efficacious at controlling seizures in this pediatric population with difficult-to-treat seizures.

Published by Elsevier Inc.

Wie starten?

- Für einen Behandlungsversuch Substanz wählen, Regulatorien klären
- Niedrig dosiert beginnen – einschleichen
 - Kind unter 10 kg: 2 x 0.5mg THC
 - Kind 10-20 kg: 2 x 1mg
 - Kind über 20kg: 2 x 2 mg

mittlere Dosis THC 0.2-0.3 mg/kgKG/Tag

Fazit

- **Cannabis ist kein Medikament der 1. Wahl**
- Für viele Familien aber ein Strohalm in ausweglosen Situationen
- Randomisierte Studien fehlen und wären wichtig für die verschiedenen Einsatzbereiche
 - Erbrechen / Übelkeit
 - Schmerzen
 - Spastizität / Dystonie
 - Epilepsie