

niedrig dosiertes THC eine alternative Therapie
für Patienten in der Geriatrie und
Palliativmedizin

Knud Gastmeier, Potsdam
Knud.gastmeier@t-online.de

Cannabis Konflikte:

Endocannabinoid System (ECS)

- Homöostatischer physiologischer Regulator
- Spezifische Rezeptoren: CB1 u. CB2
- Endocannabinoide
 - Anandamid (AEA)
 - Arachidonylglycerol (2AG)

Phytochemische Beeinflussung durch

- Cannabinoide:
 - THC
 - CBD
 - Caryophyllen u.a.
- Weitere zahlreiche Pflanzen:
 - Gängige Lebensmittel, Kräuter, Gewürze: Kava, Schokolade, schwarzer Pfeffer etc.

Patienten (cave: Ärzte u. gesell. u. privates Umfeld)

- Verständnis und Unkenntnis
- Akzeptanz und Ablehnung
- Cannabisnaive Patienten
- Patienten mit Selbsttherapieerfahrung
 - (cave: Legalisierung!)

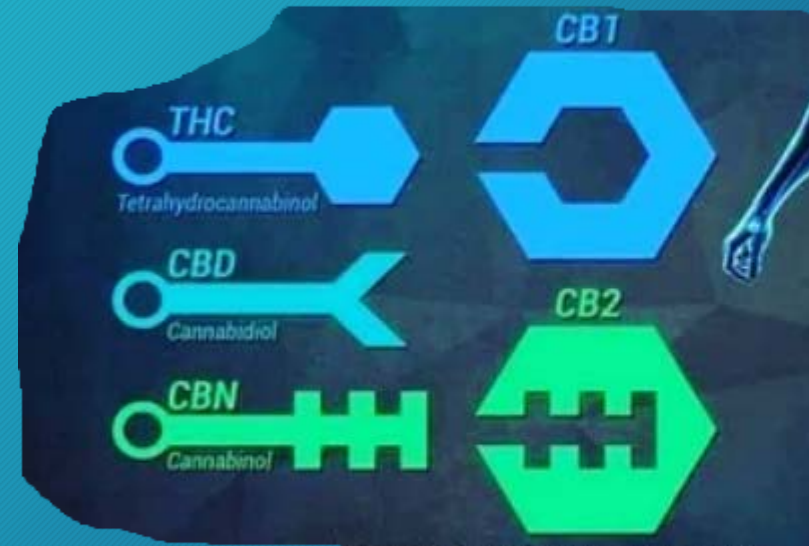
Rezeptoren

CB 1

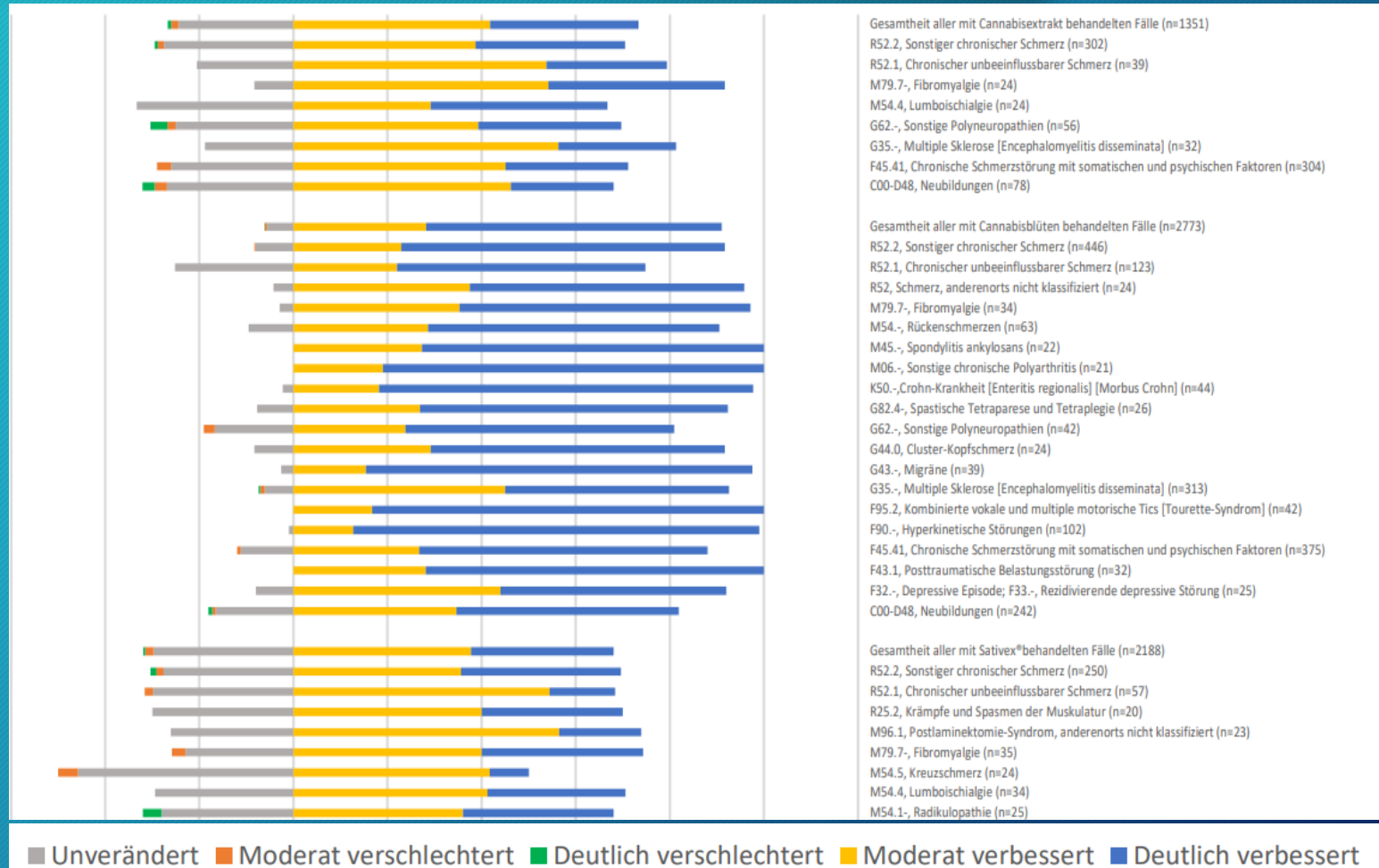
findet sich in besonders hoher Dichte in den Basalganglien (**Kontrolle von Bewegung**), im Zerebellum (**Koordination von Bewegung, Balance, Haltung**) und im Hippocampus (**Gedächtnis, Nahrungsaufnahme**). Neben dem ZNS wird der CB1-Rezeptor auch im peripheren Nervensystem, im Gastrointestinaltrakt, den Reproduktionsorganen, den Gefäßwänden und von Fettzellen exprimiert.

CB 2

anfangs als „peripherer“ Rezeptor bezeichnet, da er auf Zellen des Immunsystems nachgewiesen wurde. Unter pathologischen Bedingungen wird er aber auch von Mikrogliazellen („Makrophagen des ZNS“) exprimiert. Neuere Untersuchungen konnten auch CB2- Rezeptoren auf Keratinozyten nachweisen



Einsatz von Cannabinoiden und Ergebnisse der BfArM-Begleiterhebung (dtl. Therapieerfolg bei 113 Diagnosen: chronische Erkrankungen, 2022 dito im Rahmen der Ausnahmegenehmigung weitere chron. Erkrankungen, 2016)



Entourage-Effekt und CBD für therapeutische Zwecke: isoliert oder zusammen mit anderen Cannabis-Inhaltsstoffen? (dinafem.org)

Chronische Erkrankung - Charakteristika

- Ursachen oft nicht bekannt - meist vielfältige Gründe
- Unvorhersehbarkeit des Krankheitsverlaufes, oft nicht mehr völlig umkehrbar - meist keine Heilung
- Dauerhafte Abhängigkeit von medizinischen Spezialisten
- Fehlen einer kausalen Therapie
- Vielfältige Auswirkungen und Verluste in personeller und sozialer Hinsicht
- erhöhten Risikos eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus (Stress assoziiert!)

Ca. 43 % der Frauen und 38% der Männer bezeichnen sich als chronisch krank! Diese Zahlen sind relevant, wenn es zur Legalisierung kommt und das Gesundheitswesen keine Vorlauf schafft!



geriatischer Patient und Palliativpatient



- Ein **geriatischer Patient** ist definiert durch die Geriatrie-typische Multimorbidität und höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre oder älter) oder durch „Alter 80+“ („oldest old“) auf Grund der **alterstypisch erhöhten Vulnerabilität**, z.B. des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen, der Gefahr der Chronifizierung
- Der Palliativpatient leidet an unheilbaren, fortschreitenden (progredienten) Erkrankungen wie z. B. Krebs, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Demenz, HIV AIDS oder Parkinson.
- Gefahr des erhöhten Risikos eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus.
- Begrenzte Lebenserwartung
- Gerade bei starkem krankheitsbedingtem Leidensdruck führen oft geringste Linderungseffekte zu einer deutlich von den Patienten wahrgenommenen Situationsverbesserung, die als **Verbesserung der Lebensqualität** vom Patienten wahrgenommen wird. (Zufriedenheitsparadoxon)
- **austherapiert!**

ECS schützt vor Angst, Unruhe und Stress

- Das ECS ist ein Integrator, der die Wahrnehmung äußerer und innerer Reize mit unterschiedlichen neurophysiologischen und verhaltensbezogenen Ergebnissen (Angstreaktion, Angst u. Stressbewältigung) verknüpft, dadurch kann der Organismus sich an eine veränderte Umwelt anpassen.
- Das ECS scheint den Wert angsterweckender Reize zu bestimmen und geeignete Verhaltensreaktionen zu erzeugen, die für die Lebensfähigkeit, Homöostase und Stressresilienz der Organismus unerlässlich sind.

Zwei Seiten einer Medaille: der „schwerwiegenden“ (chronischen) Erkrankung

Antragsbegründung / Therapiefokus: Diagnose

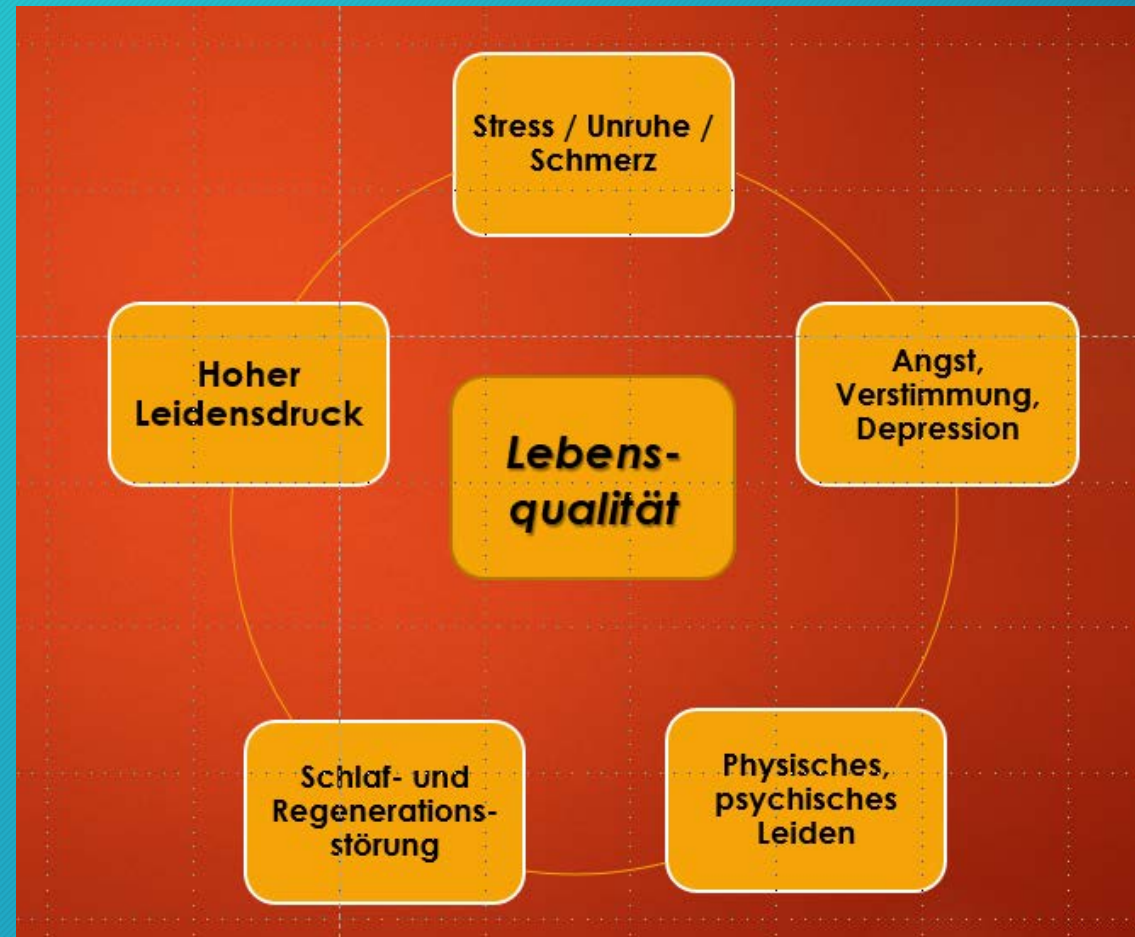
- evidenten Leiden
- ICD - Diagnose
 - chronisch
 - inkurabel

Patientenintention / Therapiefokus: Leidensdruck bzw. Lebensqualität

- das nuancierte individuelle, sich perpetuierende Leiden
- Lebensqualität

Symptommatrix (SMX) bei chronischen Erkrankungen

Nicht das „evidente“, sondern das nuancierte individuelle, sich perpetuierende Leiden begründet die CAM Therapie



Cave:
Zufriedenheitsparadoxon

Der Arzt fragt in der Regel nach dem Hauptproblem und nimmt es in den Fokus!

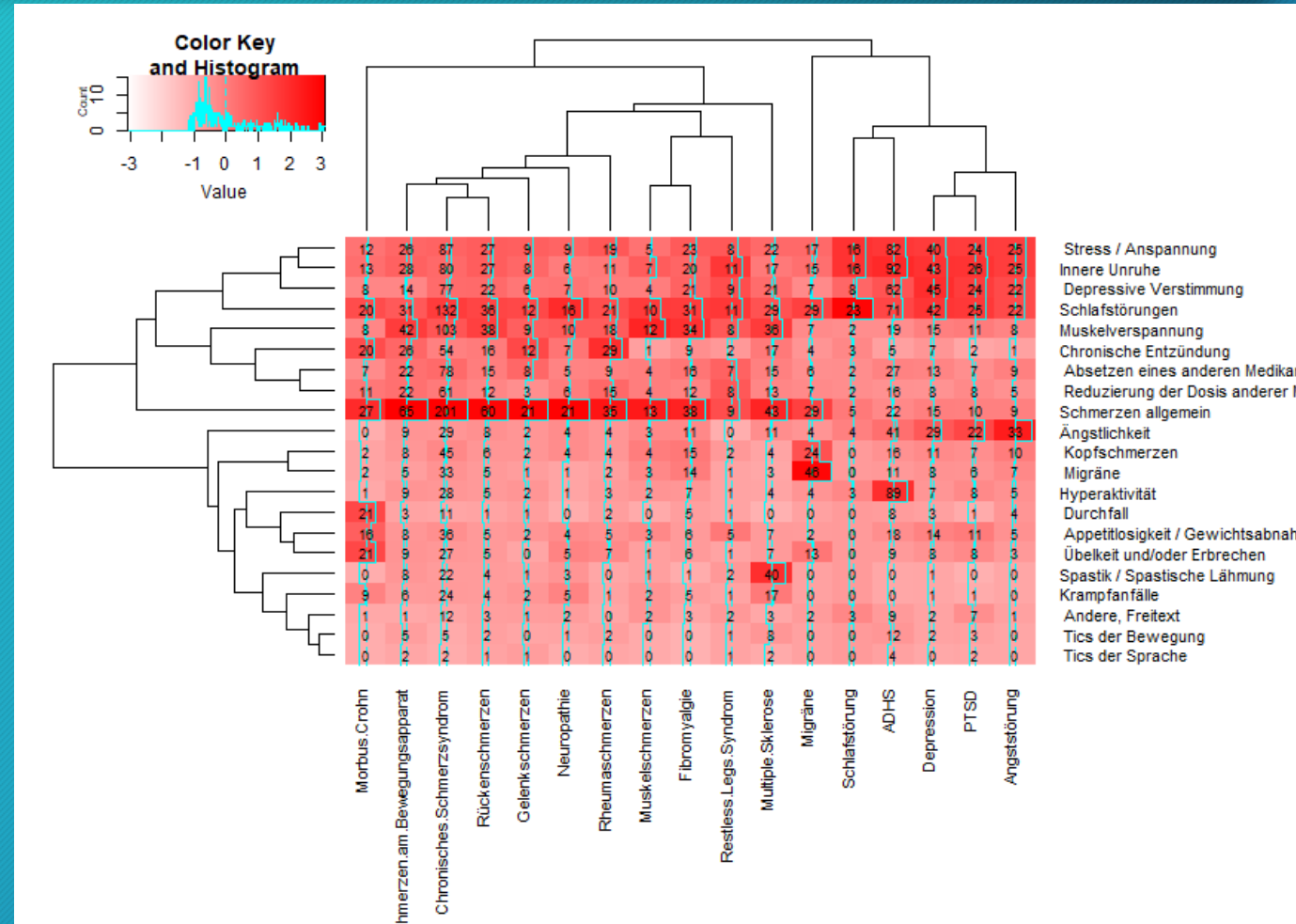
Eine Kette /Kreislauf unterbricht man am besten mit dem schwächsten Glied!

Ist das ECS schlauer als der Arzt?!

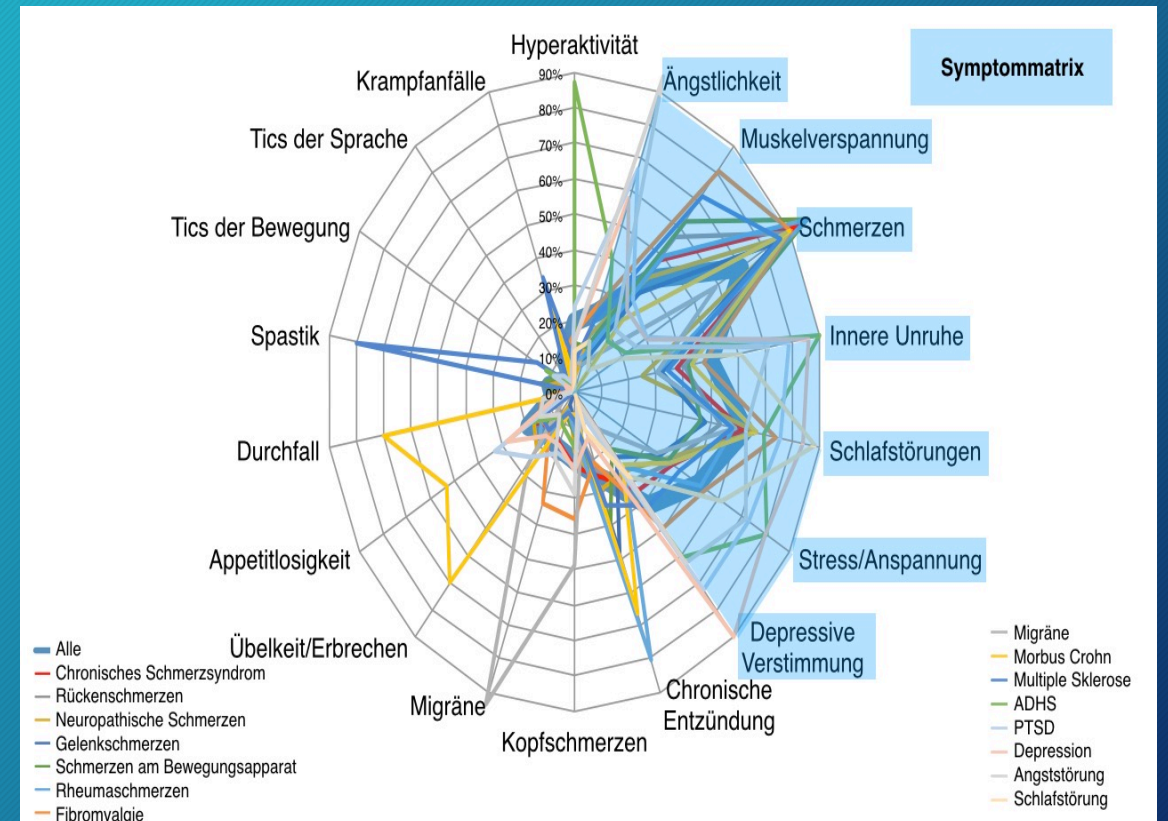
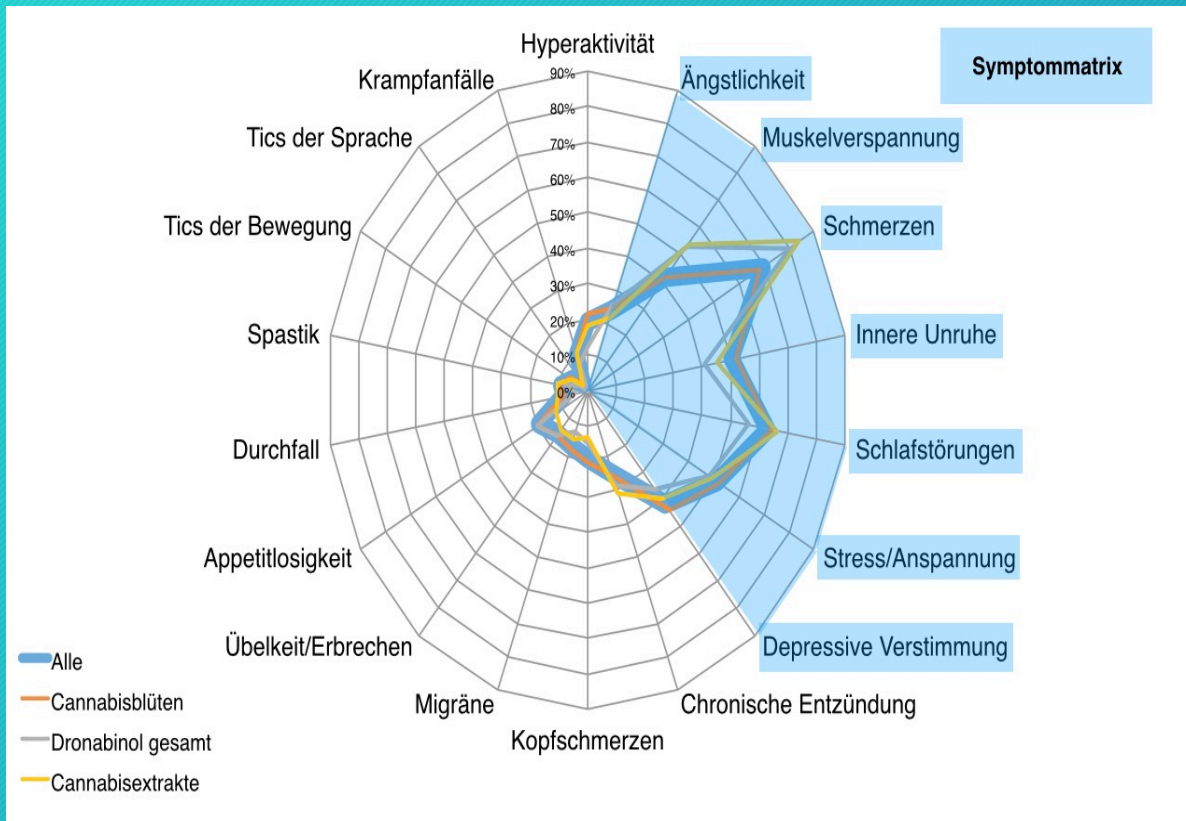
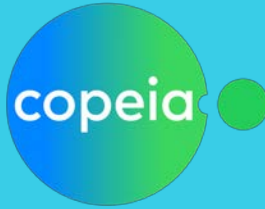
Symptommatrix (SMX)



heatmaps der Symptome und Indikationen. Symptome bei chronischen Erkrankungen wurden zur Visualisierung unter der Bezeichnung Schmerzmatrix (SMX) komprimiert.



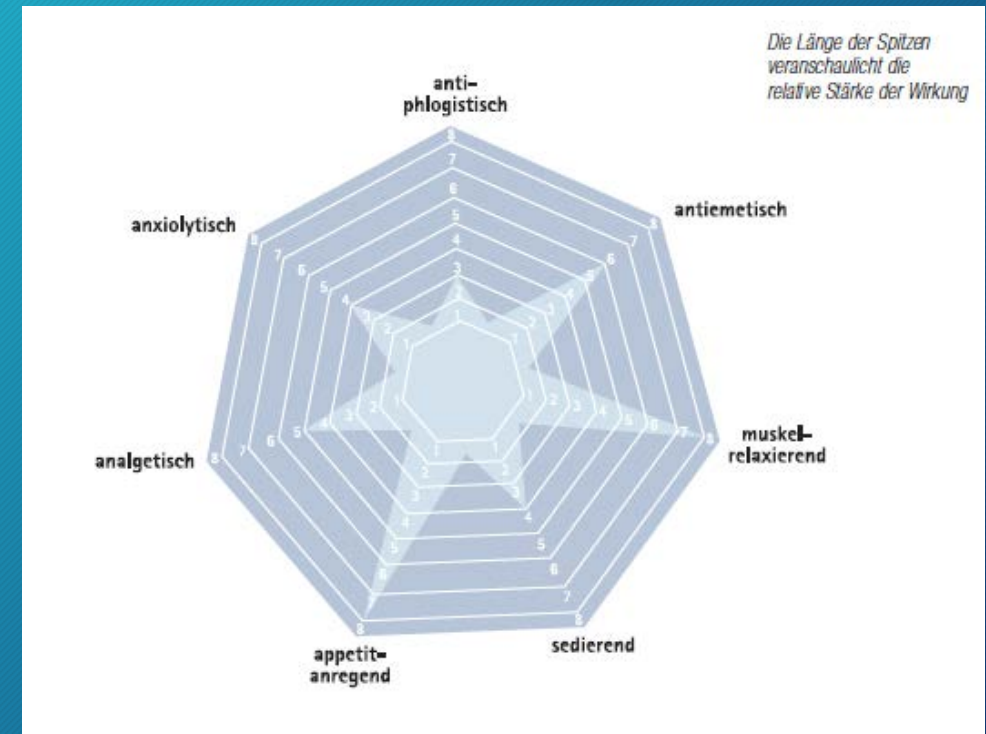
Wirkstern CAM und Indikation



Es entspannt mich!

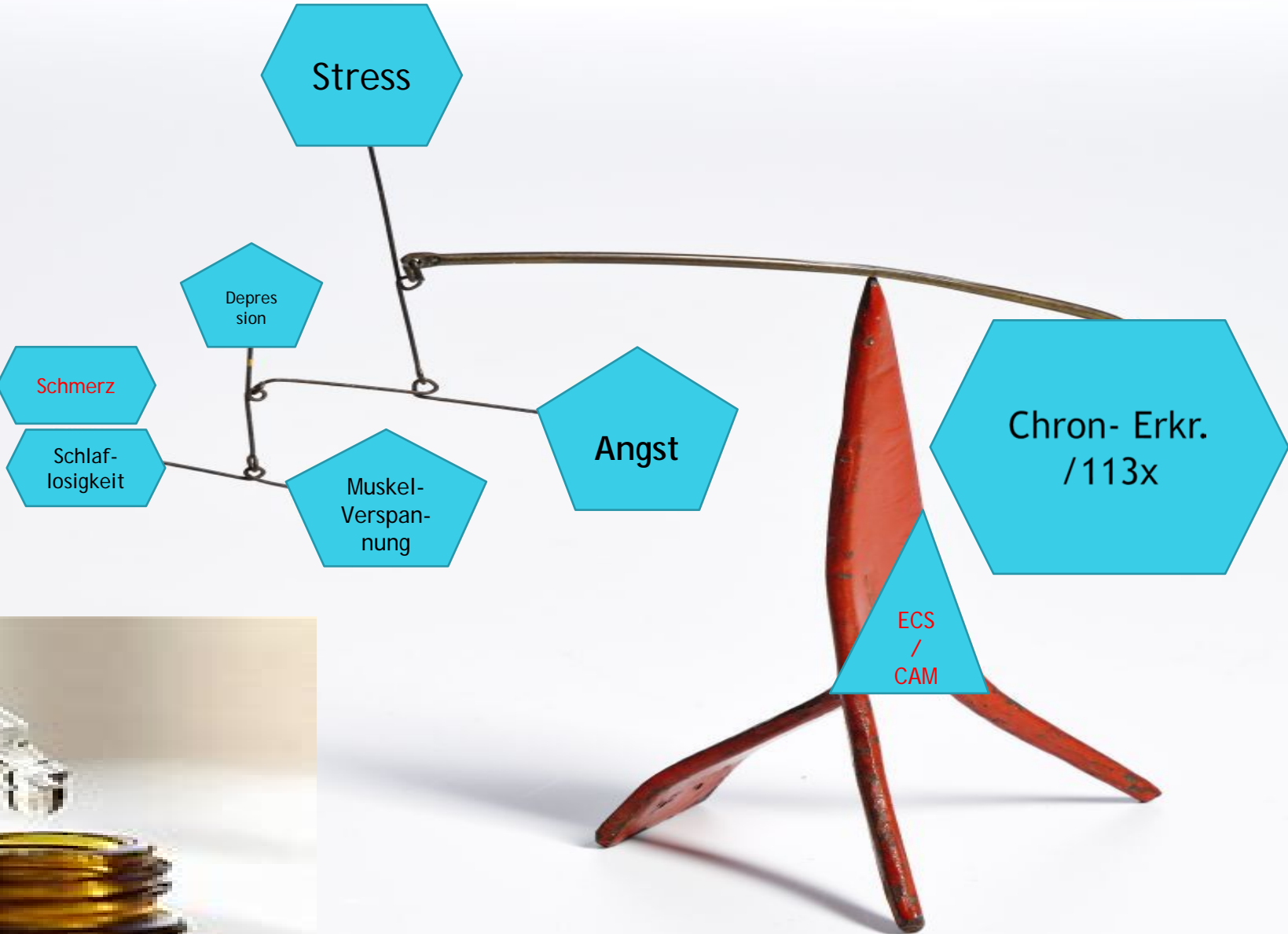
ECS: „Erholungssystem“

- **Aufrechterhaltung** eines Stoffwechselgleichgewichts in zahlreichen Organen und Geweben.
- Es ist eine Art von „**Erholungssystem**“, reduziert Schmerzen und Angst, senkt Stress und Blutdruck, reguliert Körpertemperatur, Muskeltonus und Entzündungsreaktionen und stimuliert Appetit und Belohnungsverhalten.
- Die immunmodulatorischen, analgetischen, appetitsteigernden und protektiven Eigenschaften der Endocannabinoide stellen die neurobiologische Basis für den therapeutischen Einsatz von Cannabinoid-Präparaten in der Klinik dar.



Grotenhermen F. Dronabinol Wirkstoffprofil – Informationen für Ärzte und Apotheker (Stand 03/2014).

Symptom- matrix



Niedrigdosiertem THC

Erfahrungsbericht aus der eigenen Praxis

- Der sichere Umgang mit niedrig dosierten THC ist eine *Conditio sine qua non*, um Cannabisarzneimittel (CAM) optimal einzusetzen
- Therapiebeginn bei Cannabinoid naiven Patienten
- Therapiebeginn bei Risikopatienten (Geriatric, Multimorbiden- und palliativ Patienten)
- THC-Substitution bei Endocannabinoidmangel bzw. -dysfunktion
- Zur Verständnisenwicklung für viele chronisch kranke Patienten, die im Rahmen des Freizeitkonsums dtl. positive Therapieeffekte durch Cannabis erleben und jetzt eine entsprechende Therapiemittel CAM einfordern.

Endocannabinoidmangelsyndrom

- Erstbeschreibung 2004 durch Ethan Russo
- „... Da das ECS als homöostatischer Regulator fungiert, benötigt er manchmal einen sanften pharmakologischen Anstoß anstelle eines kräftigen Stoßes...! (Russo; Cannabis and Cannabinoid Research 2016, 1.1)
- Der Niedrigdosisbereich steht nicht im Fokus der derzeitigen Diskussion

? *Wenn im Rahmen eines Mangel- oder Dysfunktionssyndrom am CB1 Rezeptor externes THC Linderung verschafft - ist dies u. E.*

eine kausale Therapie!!!!



Foto: <https://www.fundacion-canna.es/en/meet-experts-interview-dr-ethan-russo>

Unsere Dosierstufen (IV)

(THC-Äquivalent - zum CAM Therapievergleich)

Stufe / Dosis	Tagesdosis	Wirkung / NW [20]
1. sehr niedrig	0,8 bis 7,5mg 1 bis 9ggt	<ul style="list-style-type: none"> • leichte Schmerz-, Stress- u. Angstlinderung, • Verbesserung von Konzentration, • angst- und stressfreie Konversation, • Erhöhung der Toleranzschwelle, • besser Therapiezugänglichkeit, • Abnahme von Aversion gegen Essen (-gerüche), • erleichtertes Reduzieren, Absetzen und Ausschleichen von diversen Arzneimitteltherapien, insbesondere Opioide
2. niedrige	7,5 bis 15mg 9 bis 18ggt	<ul style="list-style-type: none"> • Bessere Schmerzlinderung, leichte Euphorie, • milde Wahrnehmungs- u. Koordinationsprobleme, • Höhere Dosen können zu aversen Dosisreaktionen führen
3. mittlere	15 bis 30mg 18 bis 36ggt	<ul style="list-style-type: none"> • euphorische Gefühle, Koordinations- u. Wahrnehmungsprobleme

Probleme bei der Dosierung:

- Individuelle Enzymmuster
- Individuelle Reaktionen
- Biphasische Dosisreaktion
- Averse Dosisreaktion
- Komorbidität
- Polypharmazie

Start low, go slow, stop immediately

Dosierbeispiele in mg (0,8mg = 1gtt)	Beschreibung
0-0-0,8	starte niedrigst, möglichst abends
0,8 – 0 -0,8	erhöhe langsam und individuell
0,8 – 0 – 1,6	Beobachte den Patient und die Meinung der Angehörigen
Stop	Bei ersten positiven oder negativen Empfindungen
Persistieren oder Erhöhen der Dosis	Therapiezielevaluation

Ziel: einen therapeutischen Effekt vor dem Auftreten einer adversen Dosisreaktion zu erreichen.

78. Patientin (Melanom, Fatigue, Angst-Depression, Schlafstörung, PTSB)

- SAPV-Beginn und Kostenübernahmeantrag für Dronabinol am 19.10.2020
- 23.10.20: **Dronabinol** Kostenübernahme durch die Krankenkasse
- 27.10.20: 0-0-1 gtt.
- 28.10.20: 1-0-1 gtt.
- 29.10.20: 2-0-1 gtt.
- 1.11.20: Pat. klagt weiter über Schlafstörung, aber jetzt zusätzlich extrem Tagesmüdigkeit
- 2.11.20: 1-0-2 gtt.: Tagesmüdigkeit dtl. reduziert, nachts besserer Schlaf,
- Kommentar vom Ehemann: dtl. weniger gereizt, klarer, immer wieder zur Sprache gebrachten frühkindlichen Traumata können jetzt ohne Erregungsaufschaukelung besprochen werden! **Aversion gegen Essen** dtl. gemindert.
- 04.01.21: 2-1-2 gtt.: mittags keinen rechten Appetit mehr
- 11.01.21: 2-2-2 gtt.: Dosiserhöhung gut vertragen, aber keine Situationsänderung
- 18.01.21: 2-2-2 gtt.: jetzt etwas besseren Appetit
- 06.08.21: 2-2-3 gtt.: Nächte in letzter Zeit unruhiger geworden, Schlafstörungen
- 09.08.21: 2-2-4 gtt.: noch nicht besser, Ehemann berichte auch über weiter bestehende nächtliche Unruhe und Ängste, nicht so schlimm wie vorher, aber wieder etwas mehr
- 16.08.21: 2-2-4 gtt.: etwas besser mit dem Schlaf, möchte aber keine weitere Dosiserhöhung
- bis dato (6,4mg/d): 2-2-4 gtt.: weiterhin zufrieden, keine Dosisänderung nötig

Regel-Med.: L-Thyrox HEXAL 88Mikrogramm, **1 Tabl.**, 1-0-0
Xarelto, **20 mg**, 1-0-0
Bisohexal 5mg FTA N0 100 Pzn 00713013, **5 mg**, 1-0-0
Trommsdorff Schmerzcreme, **1 g**, 1 - 1 - 0
Digitoxin, **0,05 mg**, 1-0-0
VALDOXAN 25mg, **1 Tabl.**, 0 - 0 - 0 - 1
Pipamperon HEXAL 4mg/ml, **5 ml**, 0 - 1 - 0 - 0,5

Nutzen und Risiko von niedrig dosiertem THC

Vier durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als *patientenrelevante Endpunkte* definierte Faktoren: Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen und Lebensqualität sind es, die den Nutzen und Schaden von Therapien determinieren!

<https://www.iqwig.de/presse/mediathek/grafiken/infografik-patientenrelevante-endpunkte/>

Der Patient im Mittelpunkt

Das IQWiG bewertet den Nutzen und Schaden von Therapien – anhand von Studiendaten zu patientenrelevanten Endpunkten.



Umfassend

Alle relevanten Endpunkte werden betrachtet. Denn ein Aspekt allein kann ein falsches Bild vermitteln.

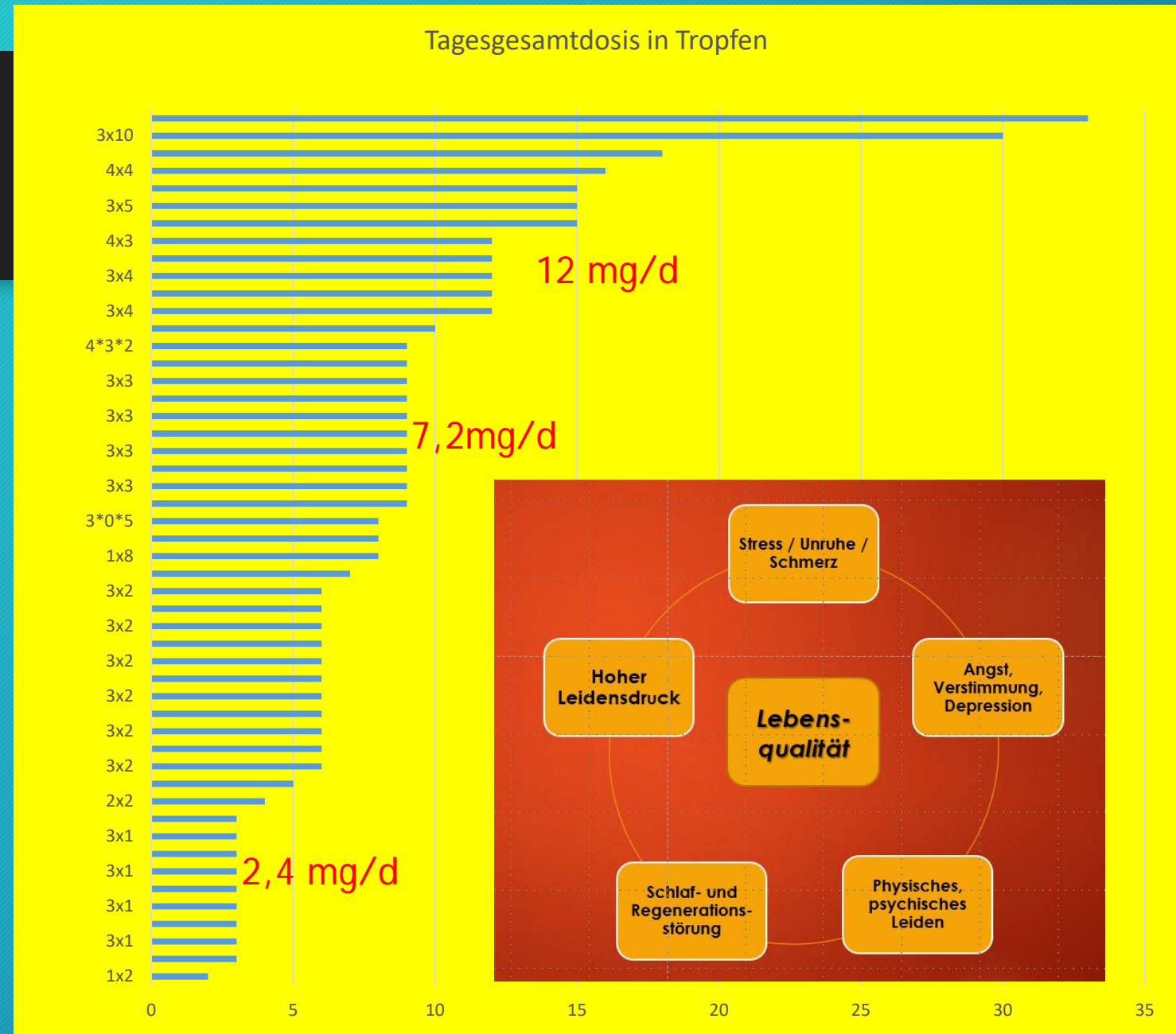
Relevant

Bewertet wird der spürbare Nutzen für die Betroffenen, nicht die bloße Wirksamkeit.

Nutzbringend

Die Nachteile, die eine Therapie für die Patienten hat, erhalten ebenso viel Aufmerksamkeit wie ihre Vorteile.

Dosierung bei geriatrischen Patienten



Morbidität und THC

JA!



- *Wenn im Rahmen eines Mangel- oder eines Dysfunktionssyndrom am CB1 Rezeptor externes THC Linderung verschafft – ist dies u. E.*

eine kausale Therapie!!!!

Therapieeffekte bei unseren geriatrischen Patienten - Retrospektive Studie vs. EBM!

Opioidreduktion um....%	Anzahl	Prozent
10%	1	2
20%	3	6
30%	2	4
50%	7	14
60%	1	2
100%	7	14
Bedarfsmedikation ab	4	8
keine Opioidvortherapie	7	14
unverändert	9	18
SAPV	9	18
Gesamtergebnis	50	100

Bei 50% der geriatrischen Schmerzpatienten konnte die Opioiddosis und damit die opioidbedingten NW durch den Einsatz von CAM reduziert werden.

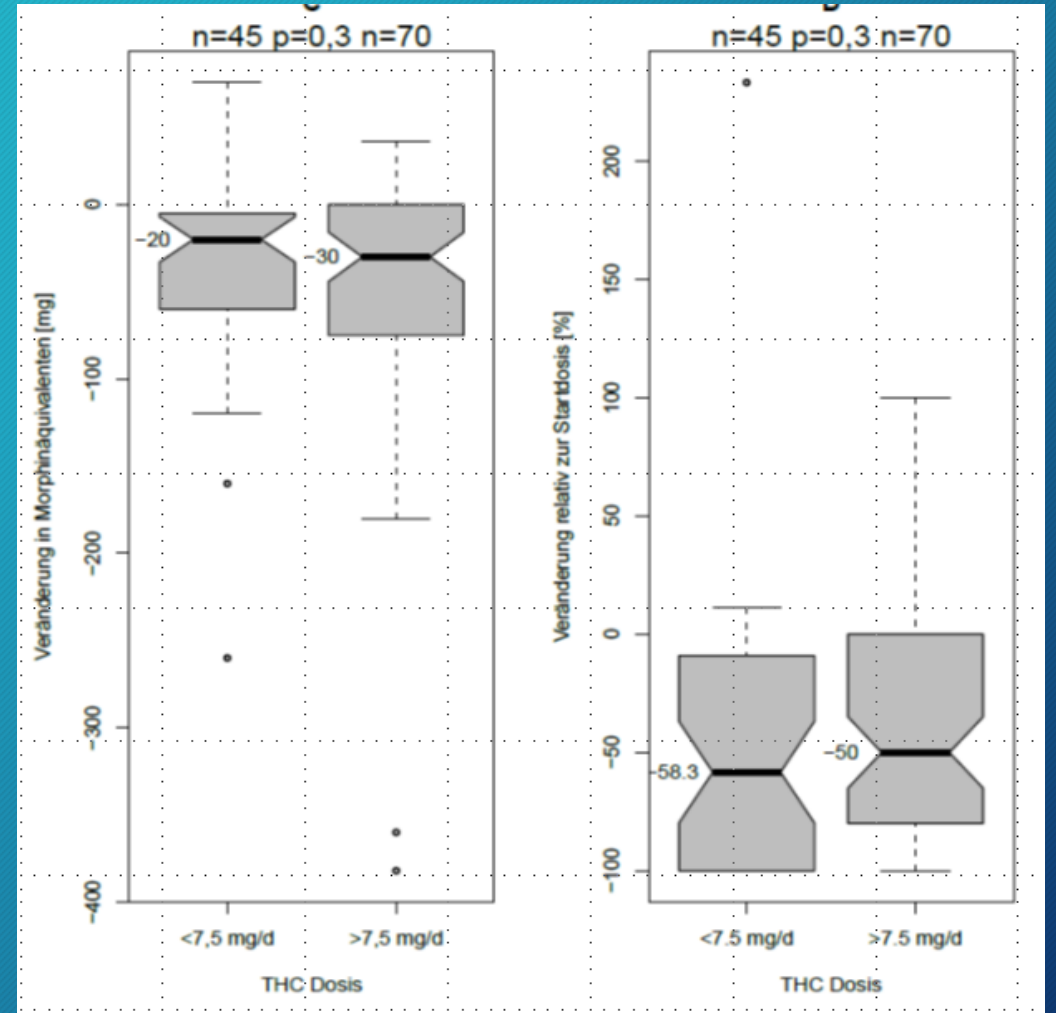
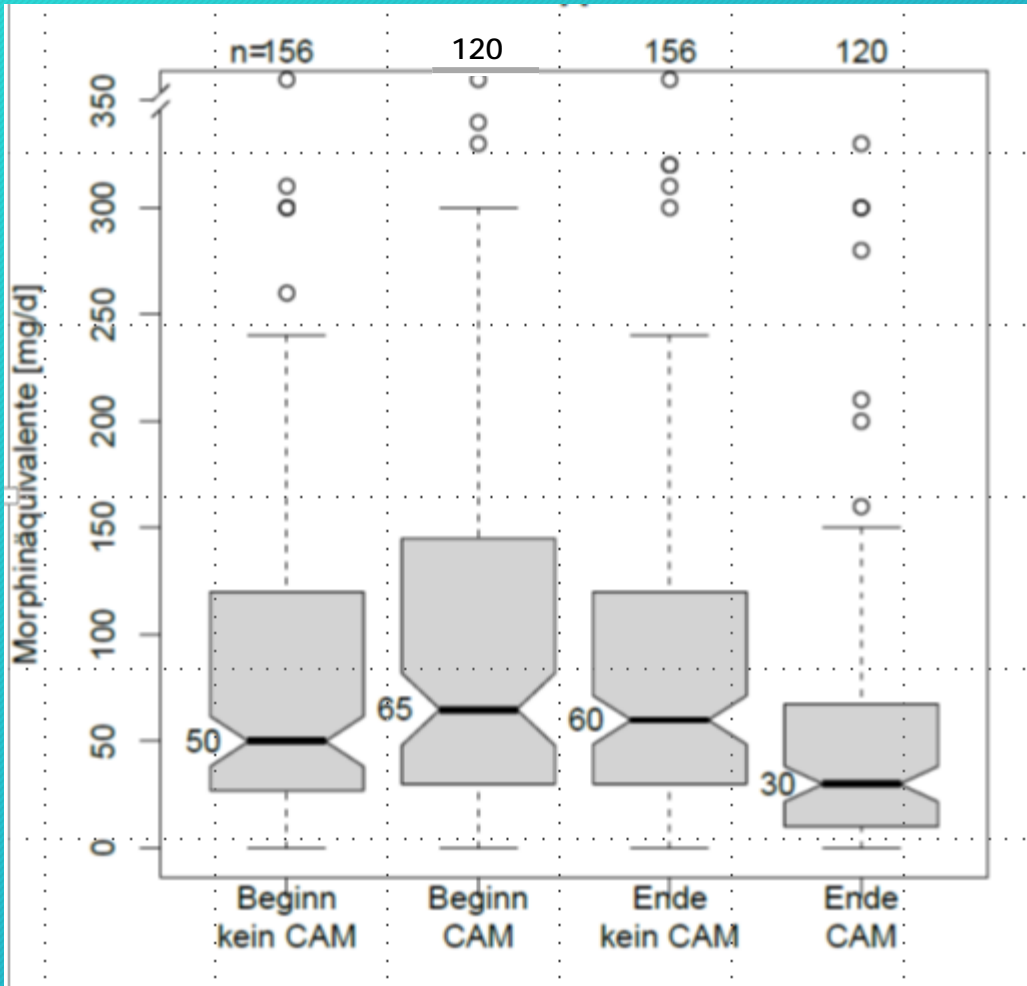
Reduktion der Schmerzstärke (NRS)	Anzahl	Prozent
unverändert	7	18,4
<10%	1	2,6
10 bis 20%	3	7,9
21 bis 30%	6	15,8
31 bis 40%	7	18,4
41 bis 50%	10	26,3
51 bis 90%	2	5,3
100%	2	5,3
	38	100

Durch den Einsatz von CAM erreichen 55,3% der Schmerzpatienten eine Schmerzlinderung von mehr als 30%!

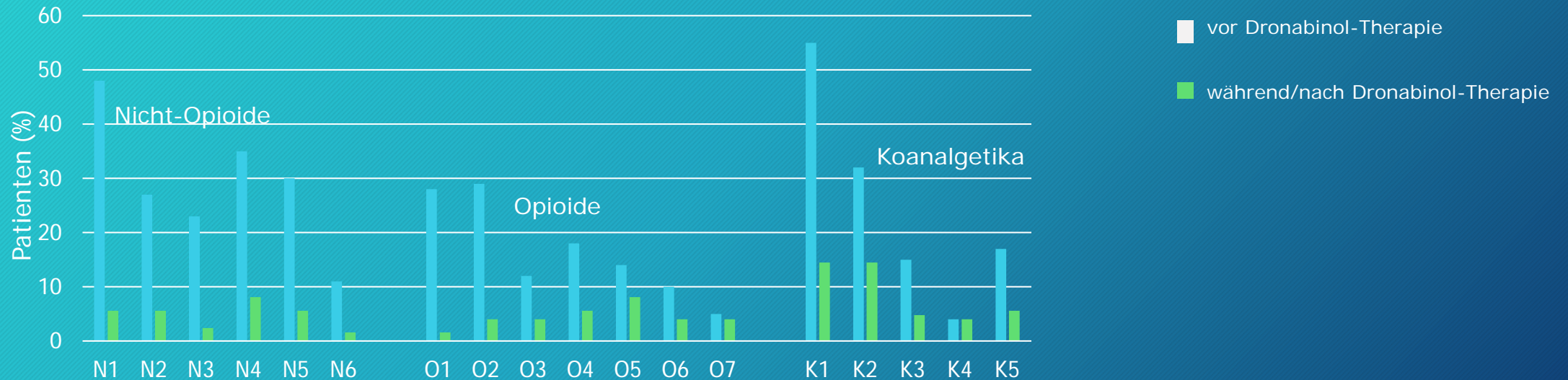
Symptome und Nebenwirkungen (229)	Positiver Therapieeffekt	Prozent
Schwindel	28	56
Stimmung	25	50
Reizbarkeit	23	46
Muskelverspannung	22	44
Schlaf	22	44
Tagesaktivität	22	44
neuropath. Schmerzen	14	28
Appetit	12	24
Depressivität	11	22
Benommenheit	9	18
Schwitzen	6	12
Übelkeit	6	12
Obstipation	5	10
Spasmen	5	10
Unruhe	4	8
10 weitere NW	15	30

Insgesamt konnten 229 Symptome bzw. therapiebedingte Nebenwirkungen positiv beeinflusst werden

THC Dosis vs. Opioidreduktion



Dronabinol bei zentralen neuropathischen Schmerzen und Fibromyalgie (*bei Defizitsyndromen*)



Unter Dronabinol sank die Anzahl der ansonsten eingenommenen (Ko-)Analgetika von durchschnittlich 4,2 auf 1,0.

Änderung der Medikation unter Dronabinol (Median: 7,5mg THC/d)

Nebenwirkungen und THC

JA!

**Gibt es etwas,
von dem mir nicht
so schlecht wird?**

Nebenwirkungen

Welche unerwünschten
Effekte hat die Therapie?

In der Gesamtschau der Nutzen-Risiko-Bewertung von CAM bei älteren und geriatrischen chronischen Patienten wird regelmäßig übersehen, dass diese keine oder nur geringe Reserven gegenüber den Nebenwirkungen von Opioiden (Obstipation, Sedierung) oder Koanalgetika (atropinerge und zentralnervöse Störungen, Akkumulation bei Niereninsuffizienz) oder von COX-2-Inhibitoren (kardiovaskuläre, renale und gastro-intestinale Risiken) besitzen und besonders unter den entsprechenden Nebenwirkungen leiden.

Risikovergleich

low dose THC*	THC**	OPIOIDE	Antidepressiva	Tranquilizer	NSAR
		Atemdepression		Atemdepression	
selten	Schwindel	Benommenheit, Schwindel	Schwindel	Schwindel	Schwindel
		Juckreiz			
	Tachycardie	Bradycardie	Blutdruckschwankungen		
anfangs	Müdigkeit	Müdigkeit	Müdigkeit	Müdigkeit	Müdigkeit
selten	Mundtrockenheit	Mundtrockenheit	Mundtrockenheit		
		Störung beim Wasserlassen			
	Übelkeit	Übelkeit oder Erbrechen			Übelkeit Erbrechen
selten	Diarrhoe	Verdauungsprobleme	Verdauungsprobleme	Diarrhoe	Diarrhoe
	gerötete Augen	Verengung der Pupillen		Doppelbilder	Sehstörung
	Depression			Depression	
	Angst / Panik		Angst	Angst	
	Halluzination	Halluzination			
	Missstimmung				
gering	Euphorie / Rausch	Euphorie / Rausch		Euphorie / Rausch	
	Kopfschmerz		Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
oft	Appetitsteigerung		Appetitmangel		
					Blutung MDT
	Suchtgefahr	Suchtgefahr		Suchtgefahr	
			sexuelle Beeinträchtigung		
		letales Risiko		letales Risiko	letales Risiko
			Suizidalität	Suizidalität	

* Wendelmuth, C. *et al.* Dronabinol bei geriatrischen Schmerz- und Palliativpatienten. *Schmerz* 33, 562 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00482-019-00420-5>

** Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P. Bundesgesundheitsbl. 2021; <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>

Behandlungsverlauf / Toleranz (n=178)

78,74%	Bleiben in Therapie		
21,26%	6,20%	Abbruch: erwarteter Effekt trat nicht ein (dennoch z. T. dtl. Opioidreduktion!)	
	5,60%	verstorben	
	3,90%	Abbruch wegen fehlender Kostenübernahme	
	2,78% Abbruch wegen NW (oft nach einigen Monaten!)	1,1%	Diarrhoe
		0,56%	kardiale NW
		0,56 %	MDT Spasmen
		0,56%	Muskelkrämpfe

Lebensqualität

← JA!

Kann ich
meine Freunde
wieder treffen?

Gesundheitsbezogene
Lebensqualität

Fühlt sich der Patient besser?

- Bullinger, M. (1996): über 800 unterschiedliche Instrumente zur Erfassung
- Verbesserung wahrscheinlich, wenn Morbidität sich bessert und Nebenwirkungen abnehmen
- Cave: Zufriedenheitsparadoxon
- Eigen- und Fremdeinschätzung sehen eine Verbesserung der Lebensqualität
 - Nicht nur für den Patienten
 - Auch für das betreuende Umfeld

Lebensverlängerung von 1,8 Monate durch Lebensqualitätsverbesserung

- Frühe Palliativversorgung
- Bessere Lebensqualität
- Stimmung!
- Weniger invasive Therapien

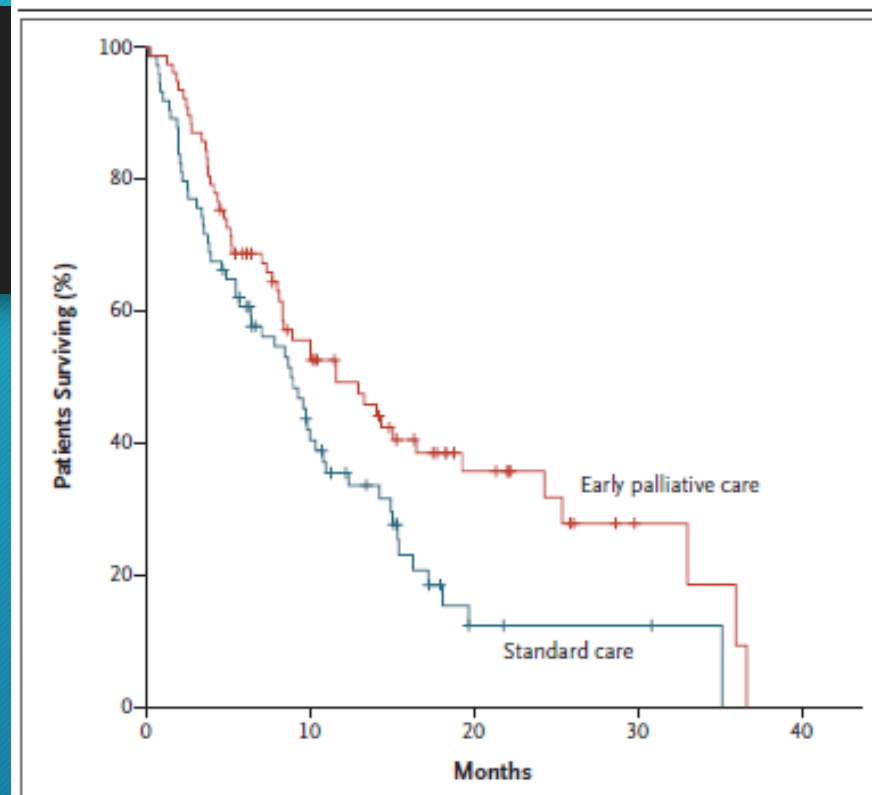


Figure 3. Kaplan–Meier Estimates of Survival According to Study Group.

Survival was calculated from the time of enrollment to the time of death, if it occurred during the study period, or to the time of censoring of data on December 1, 2009. Median estimates of survival were as follows: 9.8 months (95% confidence interval [CI], 7.9 to 11.7) in the entire sample (151 patients), 11.6 months (95% CI, 6.4 to 16.9) in the group assigned to early palliative care (77 patients), and 8.9 months (95% CI, 6.3 to 11.4) in the standard care group (74 patients) ($P=0.02$ with the use of the log-rank test). After adjustment for age, sex, and baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status, the group assignment remained a significant predictor of survival (hazard ratio for death in the standard care group, 1.70; 95% CI, 1.14 to 2.54; $P=0.01$). Tick marks indicate censoring of data.

Lebensverlängerung durch THC?

Hypothesen (Ende September 2021):

- Die Lebensqualität hat einen positiven Einfluss auf die Lebensdauer.
 - Zusätzliche Tage durch THC auch bei nur nuancierter Verbesserung der Lebensqualität?
- Das Endocannabinoidsystem ist lebensrelevant.
 - Die Regulierung einer Dysfunktion des ECS durch THC muss Vorteile für Patienten mit THC vs. ohne THC haben, und möglicherweise zu einer Lebensverlängerung führen?

Lebensverlängerung durch oder im Zusammenhang mit niedrig dosiertem THC?

Fragestellung:

Wie sieht die Überlebenszeit bei unseren SAPV Patienten nach der Aufnahme in die SAPV bis zum Todeszeitpunkt aus?

- A) wenn sie CAM erhalten
- B) wenn sie kein CAM erhalten

Lebensverlängerung durch THC?

- Frage wie sieht es mit der Überlebenszeit von SAPV Patienten nach

Auswertung über die Wirksamkeit von Dronabinol anhand verstorbener Patienten

Neu auswerten	Medikation: Alle Cannabinoide					Medikation: ohne Cannabinoide				
	Ort: Alle Orte					Ort: Alle Orte				
	Geschlecht: Alle Geschlechter					Geschlecht: Alle Geschlechter				
Altersbereich	ges.	30-55	56-65	66-75	>75	ges.	30-55	56-65	66-75	>75
Patientenanzahl:	135	11	35	28	61	1064	71	138	218	637
Alter										
Durchschnitt:	72,3	49,4	60,5	70,5	84,1	75,8	49,9	60,7	70,9	83,7
Median:	73,0	49,0	61,0	70,5	83,0	78,0	52,0	61,0	71,0	82,0
Überlebenszeit¹										
Gesamt:	18109	1373	4098	3950	8688	82073	6165	10510	20096	45302
Mittelwert:	134,1	124,8	117,1	141,1	142,4	77,1	86,8	76,2	92,2	71,1
Median:	62,0	65,0	56,0	77,0	60,0	21,0	26,0	30,0	20,0	18,0

Erste Zahlen →

Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit und Ihr Interesse!

Therapiekonzept ist zu finden unter:

- Leitfaden: Niedrig dosiertes THC für Senioren und Patienten mit chronischen Krankheiten, Therapiekonzept von Dr. Knud Gastmeier | Cannabis Social Club Bozen: <https://www.cannabissocial.eu/de/news/innovatives-therapiekonzept-fuer-senioren>
- Publikationen und Studien www.praxis-baekemuehle.de/publikationen



LEITFADEN

Medizinisches Cannabis für Senioren und Patienten mit chronischen Krankheiten

Mehr Lebensqualität und Lebensverlängerung bereits mit niedrig dosiertem Cannabis-Arzneimittel (CAM)

Autoren: Dr. Knud Gastmeier, Potsdam (D), Dr. Anne Gastmeier, Kleinmachnow (D)
Wissenschaftliche Leitung: Dr. Aldo Leonardo Bertl, Bozen (I)
Herausgeber: Patientenvereinigung Cannabis Social Club, Bozen (I)

Realisiert mit der Unterstützung von

AUTONOME PROVINZ BOZEN - SÜDTIROL
Gesundheit



PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO - ALTO ADIGE
Salute