CANNABIDIOL (INN)

ein naturreiner, nicht psychoaktiver Wirkstoff der Hanfpflanze (Cannabis sativa L.)

NEUROLOGIE
PSYCHIATRIE
ONKOLOGIE
CHRON. NEUROPATH. SCHMERZ
PALLIATIVMEDIZIN
GERIATRIE
DERMATOLOGIE

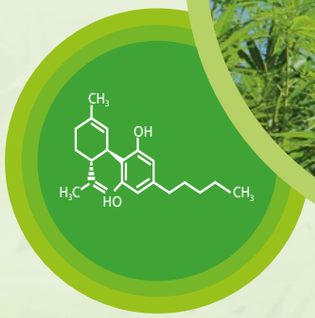
99,8% natürliches, reines CBD

- **Altersunabhängig – vom Kleinkind bis ins hohe Alter**
- **Keine Organtoxizität, auch bei eingeschränkten Organfunktionen**
- **Kombinierbar mit anderen Therapien**
- **Kein „Rebound-Effekt“ bei plötzlichem Absetzen**
- **Verbesserung der Lebensqualität**

TRIGAL PHARMA GmbH
1190 Wien, Felix Mottl Straße 32
Telefon: +43 1 368 08 500

CANNABIDIOL

in der Medizin



CBD der Firma Trigal Pharma GmbH wird aus Industriehanf isoliert und nach GMP hergestellt. Es hat eine extrem hohe Reinheit von über 99,8%. Es ist frei von psychotomimetischem delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC); THC ist unter der Nachweisgrenze von 0,01%.

Kristallines Phyto-Cannabidiol (CBD) ist nicht „CBD-Öl“

CBD ist keineswegs ein neues Molekül. Bereits 1972 wurde CBD an Patienten mit Epilepsie bzw. Schlaflosigkeit verabreicht (1). Das therapeutische Potential wurde jedoch lange verkannt, da CBD keine berauschende „Cannabis- (Marihuana-)“ Wirkung („high“) hervorruft, ja diese sogar herabsetzt. Seither wurde die Wirkung am Menschen in mehr als 70 Originalarbeiten an über 2.000 Personen beschrieben.

Kristallines Phyto-Cannabidiol (CBD) darf nicht mit „CBD-Öl“ verwechselt werden. Letzteres ist ein mehr oder weniger angereicherter Hanf-Extrakt, der neben Terpenen, Flavonoiden und weiteren Cannabinoiden stets auch das psychotomimetische delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) enthält. Produkte, die THC enthalten, fallen unter das Betäubungsmittelgesetz.

Eigenschaften von Cannabidiol (CBD)

CBD ist eine optisch aktive Substanz, d.h. es gibt zwei spiegelbildliche chemische Strukturen (Stereoisomere), die polarisiertes Licht entweder im Uhrzeigersinn (+, nach rechts) oder gegen den Uhrzeigersinn (-) drehen. In der Natur kommt ausschließlich die links-drehende Variante (-)trans -CBD vor, während die chemische Synthese stets zu kleineren Beimengungen der spiegelbildlichen (+) Variante führt. Die biologischen Eigenschaften dieser beiden Formen sind nicht ident: (+)-CBD hat eine mehr als 10-fach höhere Affinität zu CB1-Rezeptoren als zu CB2 und dürfte daher psychotomimetisch wirksam sein, ähnlich wie THC (5).

Pharmakokinetik, ADME

Neben der galenischen Formulierung spielt die Nahrungsaufnahme bei der Absorption von CBD im Darmtrakt eine Rolle. Die orale Bioverfügbarkeit von CBD wird durch eine fettreiche Nahrung um einen Faktor 4-5 gesteigert (23). Eine Umwandlung von CBD in THC im Magen, wie vereinzelt in der Vergangenheit berichtet wurde, findet nicht statt (15).

CBD wird durch Enzyme der Leber (Cytochrom P450 Oxidasen) metabolisiert. Die wichtigsten Enzyme sind CYP3A4 und CYP2C19. Vorallem CYP3A4 spielt bei der Metabolisierung zahlreicher anderer Medikamente eine Rolle; daher kann es bei gleichzeitiger Verabreichung zu Interaktionen kommen. Andere Enzyme, die aber in weit geringerem Maß zur Metabolisierung beitragen sind CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP2D6 (27). Bei einigen (z.B. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) ist ein genetischer Polymorphismus bekannt, d.h. es gibt „raschere“ und „langsamere“ Metabolisierer unter den Patienten.

Nach einer oralen Einnahme werden maximale Blutspiegel nach etwa 2-6 Studen erreicht. CBD verteilt sich aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft vor allem in Fett- bzw. Membran-reichen Gewebe (Verteilungsvolumen ca 30 L/kg), von wo es nur langsam ausgeschieden wird (Halbwertszeit ca 60 Stunden, mit großer Schwankungsbreite). CBD passiert gut die Blut-Hirnschranke. Etwa 33% werden mit dem Stuhl, ca. 16% mit dem Harn ausgeschieden. Die Proteinbindung liegt bei über 90%. Die höchste Einzeldosis betrug 6000mg. Unterschiede in Plasmaspiegeln von CBD lassen sich durch inter-individuelle Unterschiede in der Resorption und Metabolisierung erklären.

Potentielle Interaktionen mit anderen Medikamenten:
Clobazam wird wie CBD von CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert; daher kommt es bei gleichzeitiger Verabreichung zu einer etwa dreifach höheren Bioverfügbarkeit von Clobazam/Norclobazam und der Möglichkeit vermehrter Nebenwirkungen durch Clobazam (8,13). In weit geringerem Maß gilt dies auch für Topiramat (7), und Stiripentol (13). Keine Wechselwirkung war mit Valproat zu beobachten. Insgesamt lässt dies den Schluß zu, dass die Gefahr von Wechselwirkungen weitestgehend reduziert werden kann, wenn die Dosis von CBD langsam anhand der klinischen Wirkung und etwaiger Nebenwirkungen angepasst wird.

Wirkmechanismen, das Endocannabinoidsystem (ECS)

Im Zusammenhang mit der Untersuchung der psychotomimetischen Wirkung von THC wurde nach und nach in den 90-iger Jahren das sogenannte Endocannabinoidsystem (ECS) entdeckt. Sensu stricto besteht das ECS aus den Endocannabinoidrezeptoren CB1, CB2, den Endocannabinoiden Anandamid (AEA), 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) als die beiden meistuntersuchten natürlichen Liganden und jenen Enzymen, die diese Endocannabinoide synthetisieren bzw. abbauen. Beide Endocannabinoide sind Omega-6-Fettsäurederivate, die aus Membranlipiden gebildet werden können. Im weitesten Sinne umfasst das ECS auch andere Rezeptoren, Ionenkanäle und Transporter, die von Endo- und Exo-Cannabinoiden und anderen Liganden beeinflusst werden. Da das ECS das physiologische Gleichgewicht einer Vielzahl von Prozessen reguliert, spielt es auch bei unterschiedlichsten Erkrankungen eine Rolle.

Der Wirkmechanismus von CBD ist sehr komplex und nach wie vor nicht allen Einzelheiten bekannt (14). Trotz der chemischen Ähnlichkeit unterscheidet sich CBD von THC ganz beträchtlich. Im Gegensatz zu THC ist CBD kein Agonist der CB1-Rezeptoren, die im Zusammenhang mit dem „Belohnungseffekt“ („High“) stehen. Vielmehr wirkt es als negativ allosterischer Modulator auf CB1-, möglicherweise auch CB2 - Rezeptoren und ändert dadurch die Effekte der Agonisten, insbesondere von THC und AEA. CBD erhöht jedoch den Tonus von AEA, einem Endocannabinoid das als Agonist an CB1, in geringerem Maß auch an CB2 Rezeptoren bindet. Insgesamt reguliert CBD ein gestörtes Gleichgewicht des ECS.

Potentielle Indikationen von CBD

CBD wurde bisher mehrheitlich dann eingesetzt, wenn mit herkömmlichen Behandlungsmethoden kein Erfolg zu erzielen war, zumeist in Kombination mit anderen Medikamenten. Die Zahl der mit CBD therapierten und in der Literatur dokumentierten Patienten ist, je nach Indikation, sehr unterschiedlich und reicht von wenigen Einzelfällen bis zu mehreren hundert Patienten.

Epileptischer Formenkreis 200 - 800mg/d (up to 1,200mg/d	CBD wurde bei Patienten mit Anfällen verschiedener Ursachen als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Behandlung in täglichen Dosen zwischen etwa 200 und 800 mg (bis zu 1.200 mg / d) bei Erwachsenen und zwischen 2,5 und 25 mg / kg Körpergewicht (max. 50 mg / kg) bei Kindern verabreicht. Höhere Dosen sind möglicherweise wirksamer, rufen aber auch mehr Nebenwirkungen hervor. Mögliche Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung erfordern, müssen berücksichtigt werden; eine Reduzierung der Begleitmedikamente reduziert auch Nebenwirkungen (20,22).
Angststörungen, inkl. posttraumatischer Stress 25 - 300mg/d	In experimentellen Studien wurde CBD als Einzeldosis zwischen 150 mg und 900 mg mit heterogenen Ergebnissen verabreicht. Unter Alltagsbedingungen wurden Auswirkungen auf Angstparameter im allgemeinen bei einer relativ niedrigen Dosis zwischen 25 mg und 300 mg / Tag beobachtet. Die Behandlungsdauer von Angstzuständen, einschließlich posttraumat. Stress, dauerte zwischen 4 Wochen und 5 Monaten (17,21,25).
Autismus 3 - 16mg/kg/d	Bei Dosierungen zwischen 3 und 16 mg / kg / Tag verbesserte CBD Verhaltensstörungen bei der großen Mehrheit der Probanden, Erfahrungen sind noch relativ begrenzt (6).
Chronischer Schmerz, Neuropathie 400mg/d	Derzeit sind therapeutische Erfahrungen mit reinem CBD bei Patienten mit Schmerzen noch begrenzt. Effektive CBD-Dosen lagen zwischen 100 und 400 mg / Tag, im allgemeinen mit besseren Ergebnissen bei Patienten, die höhere Dosierungen erhielten. Die Behandlung mit CBD ermöglichte die Reduzierung von Begleitanalgetika einschließlich von Opioiden, wodurch deren Nebenwirkungen verringert wurden. Wenn CBD als Zusatztherapie verabreicht wird, ist eine individualisierte Behandlung erforderlich (11).
Maligne Erkrankungen 400mg/d	Die Wirksamkeit von reinem CBD bei Tumoren wurde bereits vor vielen Jahren in verschiedenen Tiermodellen beschrieben. Alle Resultate weisen unisono auf eine therapeutische Wirksamkeit von CBD hin. In vereinzelt durchgeführten Kombinationsstudien zeigten sich in der Regel synergistische Effekte. Erste Ergebnisse (Fallberichte) an Patienten scheinen diese zu bestätigen (10).
Neurodegenerative Erkrankungen 300-400mg/d	CBD ist zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen geeignet. Bei Dosierungen zwischen 200 mg und 600 mg / Tag verbesserte CBD dystonische Bewegungsstörungen, die Lebensqualität bei Parkinson und die Symptome Erkrankungen der Motorneurone (Amyotrophe Lateralsklerose) (2).
Drogenabhängigkeit, -entzug 400 - 800mg/d	Patienten mit verschiedenen Abhängigkeiten (Heroin, Cannabis, Nikotin) erhielten CBD in täglichen Dosen zwischen 200 und 1.200 mg (hauptsächlich 400-800 mg / Tag) mit vielversprechenden Ergebnissen, obwohl die Studien bei relativ wenigen Probanden durchgeführt wurden. CBD reduzierte die verstärkenden, physiologischen oder positiven subjektiven Wirkungen sowie das Verlangen und verbesserte die allgemeine psychologische und kognitive Symptomatik. Die Abstinenz scheint auch nach Absetzen von CBD erhalten zu bleiben (24).
Schizophrenie 600-800mg/d	CBD wurde Patienten mit Schizophrenie als Monotherapie sowie zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Antipsychotika in täglichen Dosen zwischen 600 und 800 mg (bis zu 1.500 mg) verabreicht. Einige, aber nicht alle Patienten, die CBD erhielten, hatten signifikant geringere positive psychotische Symptome. Patienten mit CBD hatten weniger Nebenwirkungen als jene, die Standard-Antipsychotika erhielten (18,19).
Inflammatorische Darmerkrankungen 600mg/d	Morbus Crohn (Marker: fäkales Calprotein) besserte sich mit einer CBD-Dosis zwischen 400 mg und 600 mg / Tag; höhere Dosierungen zeigten ein besseres Ergebnis; Dosen von 300 mg oder weniger scheinen nicht wirksam zu sein. Auch wurde eine Verbesserung der Lebensqualität beschrieben (9).
Immunsuppression 300mg/d	Vereinzelt wurden immunsuppressive Wirkungen von niedrig dosiertem oralem CBD (150-300 mg / Tag) beschrieben. Die Verträglichkeit war auch in Kombination mit Cyclosporin ausgezeichnet (16,26).

Allgemeines zur Dosierung von CBD

Üblicherweise wird bei einer Neuverordnung mit einer relativ niedrigen Dosis (z.B. 2,5mg/kg Körpergewicht oder 200mg/Tag) begonnen und frühestens nach 3-4 Tagen gesteigert. Die Tagesdosis wird meist auf zwei Gaben nach den Mahlzeiten aufgeteilt, kann aber auch auf einmal erfolgen (nach dem Abendessen); eine fettreiche Mahlzeit erhöht die Bioverfügbarkeit deutlich wie vorher erwähnt. Ein Ansprechen zeigt sich häufig bereits nach 1-2 Wochen. Ein „Ein-/Ausschleichen“ einer Dosis zu Beginn/am Ende einer Behandlung ist nicht erforderlich.
Bei Verschreibung für nicht zugelassene Indikationen empfiehlt sich der Hinweis „praescriptio indicata“, d.h. alternative Behandlungsmöglichkeiten wurden ausgeschöpft.

CBD ist in einem breiten Dosisbereich wirksam. Durch individuelle Unterschiede der Resorption und Metabolisierung sind auch Dosierung und Wirkung von CBD individuell verschieden; daher sollte stets mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. CBD wird überwiegend als Begleitmedikation verabreicht. Daher ist bei einer schrittweisen Erhöhung der Dosis auf erwünschte sowie unerwünschte Effekte zu achten, insbesondere auf eine ev. Anpassung der Begleitmedikation. Es gilt generell: „start low, go slow, stay low“ (12).

Nebenwirkungen, Wechselwirkungen

Nebenwirkungen mit reinem CBD sind extrem selten und manifestieren sich am ehesten als Durchfall oder weiche Stühle (3). Seit Erstanwendung (1972) sind keine schwerwiegenden Unverträglichkeiten mit Cannabidiol als Monotherapie berichtet worden. Ebenso wurden keine Fälle von Überdosierung bekannt. Mitunter berichtete Nebenwirkungen wie erhöhte Leber-Transaminasen oder Sedierung, Lethargie und Infektionen der oberen Atemwege sind in der Regel auf Begleitmedikamente (Transaminasen - speziell Valproat, bzw. Clobazam - speziell Sedierung) zurückzuführen (4).

In niedriger Dosierung, erhöht CBD die Aufmerksamkeit und hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei höheren Dosen besteht die Möglichkeit einer Sedierung (insbesondere bei einer Begleitbehandlung mit Antiepileptika), was bei Dosissteigerungen zu berücksichtigen ist.

In der Schwangerschaft und Stillzeit darf CBD nicht eingenommen werden. Als fettlösliche Substanz geht CBD in die Muttermilch über.

Vor Impfungen soll, wenn vertretbar, CBD abgesetzt werden, da dies möglicherweise die Antikörperbildung beeinflußt.

Das Rezept

Für die ärztliche Verordnung ist KEIN Betäubungsmittelrezept nötig, da Phyto-CBD von Trigal Pharma GmbH nicht psychotomimetisch wirksam ist und kein THC enthält.

CBD ist rezeptpflichtig und wird auf einem roten oder grünen (Selbstzahler) Rezept verschrieben. Die Apotheke stellt die gewünschte Formulierung nach Angaben des Arztes her. Dazu bezieht die Apotheke hochreines Phyto-CBD von Trigal Pharma GmbH als Rezeptursubstanz. Dieses ist frei von delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und unterscheidet sich darin von Phyto-CBD anderer Anbieter. Der Wirkstoff CBD entspricht dem Deutschen Arzneimittel Codex (DAC) und ist nach GMP hergestellt. Die Apotheke hat Herstellungsmöglichkeiten für verschiedene Rezepturen wie Tropfen/Saft (10%, 20% entsprechend 4,5g auf 90ml bzw. 9g auf 90ml ges.), Kapseln (50, 100, 200mg pro Kapsel - 30 oder 90 Stück) und Suppositorien (100mg, 200mg –auf Anfrage). Die Basis der Rezepturen ist das Neue Rezepturformularium NRF 22.10.

Wichtige Hinweise für den Apotheker:
Zur Herstellung benötigt der Apotheker neben dem Herstellungs-Kit eine 100 ml Braun-Glasflasche und eine Dosierspritze für Med.-Flaschen.

09/2020

Literatur:

(1) Carlini EA, Cunha JM, 1981: Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. J Clin Pharmacol. 1981;21:417S-427S.

(2) Cassano T, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. Front. Pharmacol 2020;11:124. doi: 10.3389/fphar.2020.00124

(3) Chesney E, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Neu_ropsychopharmacology 2020 Apr 8. Online ahead of print. doi: 10.1038/s41386-020-0667-2.

(4) Dos Santos RG, et al. 2020 Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2020;16(6): 517-526.

(5) Friede E, Ponde D, Breuer A, Hanus L: Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: Mediation by CB1 and unidentified receptors. Neuropharmacology 48 (2005) 1117-1129.

(6) Fusar-Poli L, et al. Cannabinoids for People with ASD: A Systematic Review of Published and Ongoing Studies. ResearchGate 2020; (ahead of print) DOI: 10.20944/preprints202007.0373.v1.

(7) Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, et al. (2017) Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. Epilepsia 58(9):1586-1592.

(8) Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, et al. Drug–drug interaction between clobazepam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. Epilepsia. 2015 Aug;56(8):1246–1251.

(9) Klier C, Gier C, Felnhofer A, Laczkovics C, Amminger PG: A case report of cannabidiol treatment of a Crohn's disease patient with anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2020;40(1):90-92.

(10) Likar R, Köstenberger M, Nahler G: Cannabidiol bei Tumorerkrankungen. [Cannabidiol in cancer treatment]. Der Schmerz 2020;34(2):117-122. DOI:10.1007/s00482-019-00438-9.

(11) Likar R: Cannabidiol: Schmerzreduktion bei therapieresistenten Fällen. Universum Innere Medizin 2016;08/16:96-97. [text in German]

(12) McCallum C, Russo E. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. Europ J Intern Med 2018;49:12-19.

(13) Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A phase I, open-label, pharmacokinetic trial to investigate possible drug--drug interactions between clobazam, stiripentol, or valproate and cannabidiol in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019 Feb 21. doi: 10.1002/cpdd.665.

(14) Nahler G, Jones T, Russo EB. Cannabidiol and contributions of major hemp phytocompounds to the "Entourage Effect"; possible mechanisms. J Altern Complement Integr Med 5: 070. 2019. DOI: 10.24966/ACIM-7562/100070

(15) Nahler G, Grotenhermen F, Zuardi AW, Crippa JAS (2017) A conversion of oral cannabidiol to delta9-tetrahydrocannabinol seems not to occur in man. Cannabis and Cannabinoid Research 2(1):81-86. DOI: 10.1089/can.2017.0009

(16) Palmieri B, Laurino C, Vadala M: Short-Term Efficacy of CBD-Enriched Hemp Oil in Girls with Dysautonomic Syndrome after Human Papillomavirus Vaccination. Isr Med Assoc J 2017;19(2):79-84.

(17) Papagianni EP, Stevenson CW. Cannabinoid Regulation of Fear and Anxiety: an update. Current Psychiatry Reports 2019;21:38.

(18) Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, et al. Medicinal cannabis for psychiatric disorders. BMC Psychiatry 2020;20:24.

(19) Schoevers J, et al. Cannabidiol as a treatment option for schizophrenia: recent evidence and current studies. Curr Opin Psychiatry 2020; May;33(3):185-191.

(20) Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, et al.: Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: efficacy and security in clinical trials. Molecules 2019 Apr 12;24(8). pii: E1459.

(21) Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J: Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. J American Pharmacists Association 2020; 60: 253e261.

(22) Stromer W, Nahler G. Cannabidiol: Zulassung bei angeborenen Formen der Epilepsie. Ärzte Exclusiv 2020 Sep. (im Druck).

(23) Taylor L, Gidal B. Blakey G, et al.: A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. CNS Drugs 2018;32(11):1053-1067.

(24) Weiss F, Gonzalez-Cuevas G. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use. Neuropsychopharmacology 2019;44:214 – 236.

(25) Wright M, Di Ciano P, Brands B: Use of cannabidiol for the treatment of anxiety: a short synthesis of pre-clinical and clinical evidence. Cannabis & Cannabinoid Research 2020; Jan 03. ahead of print. DOI: 10.1089/can.2019.0052

(26) Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, et al. (2015) Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(10):1770-1775.

(27) Zhornitsky S, Potvin S: Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. Pharmaceuticals 2012;5:529-552.