



Das Präsidium

Dr. Reinhard Thoma
Dipl.-Psych. Anne Willweber-Strumpf
Prof. Dr. Joachim Nadstawek
Dr. Bernhard Arnold
Dr. Hubertus Kayser
Dr. Thomas Lange
Dr. Thomas Nolte

Stellungnahme des Berufsverbandes der Schmerztherapeuten in Deutschland BVSD zur Anhörung des Gesundheitsausschusses hinsichtlich der Erleichterung der medi- zinischen Verwendung von Cannabis am 15.10.2008

Der BVSD vertritt die berufspolitischen Interessen der Schmerztherapeuten in Deutschland. Von 1100 schwerpunktmäßig schmerztherapeutisch tätigen Ärzten sind derzeit 750 Ärzte unter dem Dach des BVSD organisiert.

Allgemeine Bewertung

Der BVSD unterstützt ohne Vorbehalte die Anträge der Fraktionen Die Grünen und Die Linke auf Erleichterung bzw. Freigabe von Cannabis zur medizinischen Behandlung. Ohne Zweifel existieren heute zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen, die einen positiven therapeutischen Effekt von Cannabis bei der Behandlung von

- Spastik bei multipler Sklerose
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen bei Tumorspatienten sowie
- Chronischen Schmerzen

belegen.

Besonders bei der Behandlung von Spastik bei Patienten mit multipler Sklerose ist ein eindeutiger Effekt belegt bezüglich der Verbesserung der Spastik, Reduzierung der Schmerzen und Verbesserung der Lebensqualität. Dieser Effekt wird besonders dann erreicht, wenn andere, zugelassene Medikamente zur Behandlung der Spastik wegen nicht ausreichender Wirkung und Auftreten zahlreicher

Nebenwirkungen den Patienten erheblich belasten. Den gesetzlich versicherten Patienten steht eine solche Therapie bis heute nicht zur Verfügung, es sei denn, sie bezahlen Dronabinol selbst. Zahlreiche Schmerztherapeuten in Deutschland haben bis heute das auf dem Markt befindliche Cannabispräparat Dronabinol den oben aufgeführten betroffenen Patienten verschrieben. Alle wurden in Regress genommen und mussten erhebliche Summen an die Kassen zurückzahlen. Alle bisher geführten Prozesse wurden zu Ungunsten der Patienten entschieden wie das letzte Urteil des Bundessozialgerichtes vom März 2007 zeigt. Als Begründung wird die fehlende arzneimittelrechtliche Zulassung aufgeführt.

Aus schmerztherapeutischer Sicht ist nach derzeitigem Stand der medizinischen Wissenschaft und nach den vorliegenden ärztlichen Erfahrungen eine arzneimittelrechtliche Zulassung überfällig. Deshalb unterstützt der BVSD ohne Vorbehalte die Anträge der Fraktionen Die Grünen und Die Linke.

Detailbegründung

Der Wirkstoff Dronabinol ist in Deutschland erst seit kurzer Zeit als Arzneimittel verfügbar. In den USA ist Dronabinol unter dem Handelsnamen Marinol® für die Indikation Anorexie mit Gewichtsverlust bei AIDS-Patienten, Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie bereits seit 1985 unter bestimmten Voraussetzungen durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, 1999 wurden diese Zulassungsbeschränkungen weiter gelockert (Rückstufung von Schedule II auf Schedule III).

Die Form des Vertriebs in Deutschland hat nach der Rechtssprechung des Bundessozialgerichtes nicht nur eine arzneimittelrechtliche, sondern auch eine erstattungsrechtliche Bedeutung: Fertigarzneimittel unterliegen gem. § 21 AMG der Zulassungspflicht. Nach der aktuellen Rechtssprechung des BSG vom 19.03.2002 (Az. B 1 KR 37/00 R) ist die arzneimittelrechtliche Zulassung für die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels zu Lasten der GKV vorgreiflich, d. h. notwendige Bedingung.

Dies bedeutet jedoch nicht, dass ein solches Arzneimittel nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig wäre. Vielmehr bedarf eine solche Rezeptur gem. § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 5 i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V einer Empfehlung des gemeinsamen Bundesausschusses in den sog. NUB-Richtlinien (neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) quasi als Qualitätszertifikat ähnlich der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Gem. § 135 Abs. 1 SGB V erfolgt eine Empfehlung des gemeinsamen Bundesausschusses, wenn der diagnostische und therapeutische Nutzen des Arzneimittels sowie dessen medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung anerkannt ist, das neue Arzneimittel mithin dem allge-

mein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht (§ 2 Abs. 1 S. 3 SGB V). Liegt eine derartige Empfehlung nicht vor, handelt es sich um ein Arzneimittel, das nicht zum Leistungskatalog der GKV gehört und dessen Verordnung deshalb grundsätzlich im Rahmen einer Einzelprüfung regressiert werden *kann* (aber nicht – wie von der Barmer EK behauptet – regressiert werden *muss*).

Zur Begründung der Regressförderung stützt sich die Barmer EK auf die fehlende Empfehlung durch den Bundesausschuss. Das ist grundsätzlich richtig. Denn: Ein Regress kann lediglich auf die fehlende Empfehlung durch den Bundesausschuss bzw. den fehlenden Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittels oder – was derzeit nicht der Fall ist – auf die Aufnahme von Dronabinol in die sog. Negativliste gestützt werden. Daraus automatisch eine Verordnungsunfähigkeit abzuleiten, ist aber grundlegend falsch.

Sollte sich – wie bei Dronabinol der Fall – die Evidenzlage hinsichtlich der Wirksamkeit ändern, wäre die Rezeptur nach der Rechtsprechung *unabhängig* von der Empfehlung des gemeinsamen Bundesausschusses zu Lasten der GKV verordnungsfähig.

Nicht unerwähnt bleiben soll in diesem Zusammenhang, dass ein Arzt durch eine veränderte Evidenzlage ethisch dazu verpflichtet sein kann, eine nicht verordnungsfähige Therapie durchzuführen, oder eine bisher verordnungsfähige Therapie zu unterlassen. Das Wirtschaftlichkeitsgebot ist dabei ein untergeordnetes Rechtsgut. Nach dem Strafgesetzbuch (StGB) und nach mehreren richterlichen und hochrichterlichen Urteilen machen Ärzte sich sogar strafbar, wenn sie aus rein wirtschaftlichen Erwägungen einem Patienten eine Therapie nach dem allgemein anerkannte Stand der ärztlichen Erkenntnisse vorenthalten. Außerdem möchte ich erwähnen, dass die nationale oder die internationale Zulassung eines Arzneimittels nur und ausschließlich produkthaftungsrechtliche Aspekte beinhaltet. Es wird dadurch die Freiheit ärztlichen Handelns und die Kostenerstattung nicht berührt. Vor allem ist damit nicht gemeint, dass ein Arzneimittel von einem Arzt nur bei vorliegender nationaler Zulassung für eine Indikation verschrieben und damit von den Versicherungen kostenerstattet werden darf.

Im Folgenden möchte ich Ihnen also darlegen, wie bei den beiden Patientinnen aus ärztlich-ethischen Gründen eine Verordnung von Dronabinol unumgänglich war und wie sich durch neuere Literatur die Evidenzlage verändert hat.

Einzelfallbegründung der Verordnung von Dronabinol

Unsere Patientin, Frau T. P., leidet unter einer Multiplen Sklerose, die sich seit Mitte 2003 in einer sekundär chronisch progredienten Verlaufsform befindet. Im Rahmen dieser Erkrankung leidet sie

außerdem unter einer äußerst schmerzhaften spastischen Tetraparese und unter einer Trigeminusneuralgie. Eine ursächliche Therapie der Multiplen Sklerose ist nicht bekannt, so dass sich die Therapie alleinig auf eine symptomatische Therapie der spastischen Tetraparese und der Trigeminusneuralgie beschränkt. Weder durch Baclophen (Lioresal), noch durch Sirdalud ließ sich nach Angaben der behandelnden Neurologen die Spastik beeinflussen. Deshalb wurde sie in einem bedauernden Zustand, völlig unfähig sich zu bewegen und unter stärksten Schmerzen leidend am 8. März 2004 vorgestellt. Selbst eine Therapie mit Fentanyl- Pflaster in der hohen Dosierung von 100µg/h führte zu keiner ausreichenden Schmerzreduktion. Auch das Opioid Hydromorphon führte trotz hoher Dosen alleine zu keiner ausreichenden Schmerzreduktion. Die Spastik wurde von beiden Medikamenten in keiner Weise irgendwie beeinflusst. Deshalb entschloss ich mich wegen des hohen Leidendrucks der Patientin zu einer Therapie mit Dronabinol, deren neuesten wissenschaftlichen Ergebnisse mit aus der Fachpresse bekannt waren. Erst unter einer Ergänzung der Therapie mit niedrigen Dosen dieses Medikamentes zeigte die Patientin eine deutliche Reduktion der Spastik und der damit verbundenen Schmerzen.

Die zweite Patientin, Frau F. P., wurde erstmalig im März 2004 von Frau Dr. F., einer erfahrenen Schmerztherapeutin, vorgestellt. Die Kollegin wusste sich bei dem schweren Schmerzbild der Patientin keinen Rat. Frau P. litt ebenfalls unter einer schweren Verlaufsform der Multiplen Sklerose, diesmal aber unter einer schubartig verlaufenden Form. Die Schübe verlaufen seit 2001 zwei- bis dreimal im Jahr, ohne dass jegliche Therapie irgendeinen Einfluss gehabt hätte. Vor allem die sehr schmerzhafte, links- und beinbetonte, spastische Tetraparese war bis dato völlig therapieresistent. Zunächst gelang mir mit konventionellen schmerztherapeutischen Mitteln eine deutliche Reduktion der Schmerzen. Im Oktober 2004 setzte bei der Patientin aber ein neuer Schub ihrer Erkrankung ein, der eine so schmerzhafte Spastik verursachte, dass wiederum nur eine niedrige tägliche Dosis von Dronabinol den Schmerz reduzierte.

Die Evidenzlage hat sich verändert

In der „Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie“, dem zentralen Publikationsorgan der größten deutschen Schmerztherapiegesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) äußerte sich die Juristin Heike Müller (Sindelfingen) in der Ausgabe Januar 2004 zu diesem Thema:

„Für den Einsatz von Dronabinol bei Schmerz- und MS Patienten sowie bei Spastiken sind bislang jedoch zwar einzelne Untersuchungen und einzelne klinische Erfahrungen sowie pharmakologische Daten publiziert. Studien, die den hohen Anforderungen an eine Verordnungsfähigkeit des Dronabinol

entsprechen würden, sind nach Mitteilung des pharmazeutischen Unternehmens allerdings erst Ende dieses Jahres zu erwarten. Ein „Systemversagen“ mit der Folge der Erstattungsfähigkeit von Dronabinol liegt somit zumindest derzeit nicht vor.“

Ein „Systemversagen“ liegt nach Frau Müller dann vor, wenn die Wirksamkeit evidenzbasiert bewiesen ist, der Behandlung durch den Gemeinsame Bundesausschuss aber *„aus sachfremden oder willkürlichen Erwägungen nicht erfolgte oder verzögert wurde“*. Die Antragstellung würde aber allein dadurch schon erschwert oder verzögert, *„dass der Gemeinsame Bundesausschuss lediglich auf Antrag der KBV, der KVen oder eines Spitzenverbandes der Krankenkasse tätig wird.“*

Übrigens muss nach Frau Müller noch nicht einmal unbedingt ein Wirksamkeitsnachweis vorliegen: *„In Krankheitsfällen, bei denen Entstehung und Verlauf ungeklärt sind, die sich nicht gezielt beeinflussen lassen und bei denen auch Ansätze einer symptomatischen Behandlung nur eine vorübergehende und begrenzt objektivierbare Wirkung entfalten, hat es das BSG für zulässig erachtet, lediglich auf den Grad der Etablierung eines Arzneimittels abzustellen.“* Bei beiden Patientinnen liegt meines Erachtens ein solcher Krankheitsfall vor.

Außerdem hat sich aber die Evidenzlage seit der im Januar geäußerten Einschätzung von Frau Müller (s. Zitat oben) grundlegend geändert:

- *Zajicek J, Fox P, Sanders H et al: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362:1517-1526*

In dieser großen, randomisierte Studie mit 667 Patienten zweigte sich zwar keine signifikante messbare Änderung der Spastik unter Cannabinoiden. Die Spastik wurde von den Patienten allerdings als sehr viel besser eingeschätzt. Außerdem verbesserte sich die Gehstrecke, es trat eine Verbesserung von Schmerz, Schlaf und Muskelspasmen ein. Wesentliche Nebenwirkungen waren nicht erkennbar.

Insgesamt bestätigte die CAMS-Studie Ergebnisse früherer Arbeiten, dass Cannabinoide hauptsächlich das subjektive Empfinden der Patienten positiv beeinflussen (insbesondere die Schmerzwahrnehmung).

Günstige Auswirkungen auf MS-assoziierte Schmerzen wurden auch in zwei weiteren Studien berichtet:

- *Notcutt KB, Price M, Miller R et al.: Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 ‘N of 1’ studies. Anaesthesia 2004; 59:440-452*

- Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW: *Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. BMJ 2004; 329:253.*

In einem vieldiskutierten Beitrag von Schwarz et al. im Deutschen Ärzteblatt vom 29. Juli 2005 kommen die Autoren des Artikels „Unkonventionelle Therapien der multiplen Sklerose: Nutzen unklar“ nicht umhin trotz einer pauschalen Verurteilung einer ganzen Reihe von Therapieverfahren, eine Therapieempfehlung in Bezug auf Dronabinol zu geben.

„Bei einzelnen MS-Patienten mit schweren Symptomen, die auf übliche Maßnahmen nicht ansprechen, kann ein individueller Behandlungsversuch mit Cannabinoiden, das entweder als Fertigarzneimittel über die internationale Apotheke (Marinol) oder als Rezepturmedikament (Dronabinol) erhältlich ist, versucht werden (zwei Zitate, s. u.)“

- Schwarz S, Leweling H, Sagstetter B, Meinck HM: *Cannabinoid bei MS? Akt Neurol 2005; 32:208-216*
- *Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2004; 75 (Suppl1): S2-S39*

Neben einer eigenen Publikation ihrer therapeutischen Erfahrungen mit sicherlich limitierter Evidenz beziehen sich die Autoren also immerhin auf die Empfehlungen einer Konsensuskonferenz. Eine solche Empfehlung muss aber mit Fug und Recht auch ohne Berücksichtigung der Evidenz als *eine Therapie nach dem allgemein anerkannten Stand der ärztlichen Erkenntnisse* gewertet werden.

Somit kann festgehalten werden, dass mehrere Studien den Schluss zulassen, dass Tetrahydrocannabinol und die Kombination aus Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol spastik- und schmerzreduzierende Effekte bei Patienten mit Multipler Sklerose haben.

THC und Tumorschmerzen

Es existiert eine Vielzahl klinischer Studien, die die Effektivität von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen untersucht haben, deren Ergebnisse sind in einigen Übersichtsartikeln zusammengefasst. Die Daten von Noyes et al. und drei weiteren klinischen Studien mit insgesamt 128 Tumorschmerzpatienten zeigen, dass 10 mg bzw. 20 mg THC bei Tumorschmerzen der analgetischen Wirkung von 60 bzw. 120 mg Codein entsprechen.

Folglich liegen auch für Tumorschmerzen gute Ergebnisse vor.

Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft ist folgendes nachgewiesen. Das so genannte Endocannabinoidsystem steht mit dem Arachnoidensäure-Zyklus, der entscheidend auch für therapeutische Ansätze in der Schmerztherapie ist, in enger Verbindung. Die antiinflammatorische Wirkung von Indomethazin und Flurbiprofen ist auf funktionierende Cannabinoidrezeptoren im zentralen Nervensystem angewiesen.

Es bestehen synergistische Effekte zwischen der Cannabinoid- und der Opioidanalgesie. Dadurch können Toleranzeffekte gegenüber Opioiden reduziert werden.

Mehrere randomisierte Placebo kontrollierte Studien lassen den Schluss zu, dass Tetrahydrocannabinol (THC) und die Kombination aus THC und Cannabinol spastik- und schmerzreduzierende Effekte bei Patienten mit Multipler Sklerose aufweisen. Die Beimischung von Cannabinol in einer oromucosalen Verabreichung verbessert die therapeutische Breite von Tetrahydrocannabinol. Unter dem Handelsnamen Sativex wurde das CBM-Spray von der kanadischen Gesundheitsbehörde 2005 zur symptomatischen Linderung von neuropathischen Schmerzen, die im Zusammenhang mit einer MS Erkrankung bestehen, zugelassen.

Analgetische und antiinflammatorische Effekte könnten von psychotropen Störwirkungen noch besser differenziert werden durch Cannabinoide, die überwiegend periphere Cannabinoidrezeptoren aktivieren und durch Substanzen, die durch Inhibition von Enzymen des Endocannabinoidsystems zu einer erhöhten Konzentration von endogenen Liganden beitragen.

Prof. Dr. Joachim Nadstawek

Bonn, 12. Oktober 2008,