

2 Botanik

2.1	Systematik und Taxonomie	10
2.2	Allgemeine botanische Merkmale	11
2.3	Cannabiszüchtung und heutige Kultivare	16

2.1 Systematik und Taxonomie

Prof. Dr. Markus Veit

Die Gattung *Cannabis* gehört zur Familie der *Cannabaceae*, die nach derzeitigem Erkenntnisstand zehn Gattungen umfasst – darunter auch *Humulus lupulus* L. (Hopfen) als weitere Arzneipflanzengattung. Die taxonomische Einordnung von *Cannabis sativa* ist seit langem Gegenstand unterschiedlicher Meinungen und Debatten (Clarke und Merlin 2015; McPartland und Guy 2017; Small 2015b; Small und Cronquist 1976). Unter Taxonomen besteht heute jedoch weitgehend Konsens, *Cannabis sativa* L. als monospezifisch anzusehen – das heißt als eine Art mit Unterarten (McPartland 2018; Small 2015a).

Die große morphologische und chemische Vielfalt von *Cannabis sativa* ist das Ergebnis von 6000 Jahren Selektion und Domestizierung, mit unterschiedlicher Nutzung durch den Menschen in unterschiedlichen geographischen Regionen der Erde. Die Domestizierung und Kreuzung erfolgte dabei in zwei Richtigen: Zum einen mit dem Ziel cannabinoidreiche Pflanzen zu gewinnen, zum anderen mit dem Ziel Pflanzen zu erhalten, die niedrige Cannabinoidgehalte aufweisen und sich gut zur Fasergewinnung eignen oder deren Samen eine hohe Ölausbeute erbringen. Infolgedessen sind enorme genomische Unterschiede zwischen den daraus resultierenden Pflanzengruppen entstanden (►Kap. 3.4; van Bakel, Stout et al. 2011; Sawler, Stout et al. 2015). Dabei ist es heute schwer, zwischen wilden, lokal einheimischen Populationen und aus dem Anbau entwichenen Pflanzen bzw. Pflanzengruppen zu unterscheiden (Clarke und Merlin 2013, 2016a, 2016b). Small und Cronquist (1976) legten für die Unterscheidung zwischen Industriebanf (sowohl Faser-Hanf als auch Ölsaart) und Marihuana (Drogentyp) von *Cannabis sativa* einen Schwellenwert fest, der auf der relativen Trockengewichtskonzentration von Δ^9 -THC (bzw. THCA) in den weiblichen Blütenständen der Pflanze

basiert. Pflanzen, die mehr als 0,3% Δ^9 -THC (bzw. THCA) enthalten, gelten demnach als Marihuana/Drogentyp, während Pflanzen, die unter diesem Grenzwert liegen, als Industriebanf kategorisiert werden. Diese Schwelle passt größenordnungsmäßig recht gut zu dem im deutschen Betäubungsmittelrecht geltenden Grenzwert von 0,2% THC. Small und Cronquist (1976) haben auch ein Modell zur Klassifizierung der Unterarten und Kultivare von *Cannabis sativa* vorgeschlagen, das auf Merkmalen der Achänen (= Früchte, die im allgemeinen Sprachgebrauch – botanisch inkorrekt – meist als Samen bezeichnet werden) und dem Verhältnis von Δ^9 -THC (bzw. THCA) zu CBD beruht.

■ UNTERARTEN VON *CANNABIS SATIVA* L. (NACH SMALL UND CRONQUIST 1976)

Cannabis sativa subsp. *sativa*

Pflanzen mit begrenzter Rauschwirkung, wobei Δ^9 -THC weniger als 0,3% (bezogen auf das Trockengewicht) des oberen Drittels der blühenden Pflanzen und gewöhnlich weniger als die Hälfte der Cannabinoide des Harzes ausmacht. Pflanzen, die zur Gewinnung von Fasern oder Ölsaaten angebaut werden und in Regionen, in denen ein solcher Anbau stattgefunden hat oder stattfindet, wild wachsen.

a) *Cannabis sativa* subsp. *sativa* var. *sativa*

Die reifen Früchte sind relativ groß, selten unter 3,8mm lang, eher ausdauernd, ohne basale Einschnürung, nicht gefleckt oder marmoriert. Das Perianth haftet nur schlecht am Perikarp und ist häufig mehr oder weniger abgefallen.

b) *Cannabis sativa* subsp. *sativa* var. *spontanea* Vavilov

Reife Früchte relativ klein, meist weniger als 3,8mm lang, leicht vom Stiel ablösbar, mit einer mehr oder weniger ausgeprägten, kurzen, zur Basis hin eingeschnürten Zone, die aufgrund unregelmäßig pigmentierter Bereiche des größtenteils überdauernden und angewachsenen Perianths eher meliert oder marmoriert aussieht.

***Cannabis sativa* subsp. *indica* (Lam.)**

Pflanzen mit erheblicher Rauschwirkung, wobei Δ^9 -THC mehr als 0,3 % (bezogen auf das Trockengewicht) des oberen Drittels der blühenden Pflanzen und häufig auch mehr als die Hälfte der Cannabinoide des Harzes ausmacht. Pflanzen, die wegen ihrer berauschenden Eigenschaften angebaut werden oder in Regionen, in denen ein solcher Anbau stattgefunden hat, wild wachsen.

**a) *Cannabis sativa* subsp. *indica* var. *indica* (Lam.)
Wehmer**

Reife Früchte relativ groß, selten unter 3,8 mm lang, eher ausdauernd, ohne basale Einschnürung, nicht gesprenkelt oder marmoriert. Das Perianth haftet schlecht am Perikarp und ist häufig mehr oder weniger abgefallen.

**b) *Cannabis sativa* subsp. *indica* var. *kafiristanica*
(Vavilov)**

Reife Früchte relativ klein, gewöhnlich weniger als 3,8 mm lang, leicht vom Stiel ablösbar, mit einer mehr oder weniger ausgeprägten, kurzen, zur Basis hin eingeschnürten Zone, die aufgrund unregelmäßig pigmentierter Bereiche des größtenteils überdauernden und angewachsenen Perianths zu einem gefleckten oder marmorierten Aussehen neigt.

Diesem Konzept folgend haben McPartland und Small (2020) eine stärkere Untergliederung des Taxons *Cannabis sativa* subsp. *indica* vorgenommen, die den geographischen Ursprung der Ahnen dieses Taxons berücksichtigt.

Auf Artniveau bzw. auf dem Niveau von Unterarten wurden und werden die Epithetone „sativa“ und „indica“ oft uneinheitlich und willkürlich verwendet – das gilt insbesondere für nicht wissenschaftliche Literatur. Dabei werden die Kultivare oder Sorten oft basierend auf dem THC:CBD-Verhältnis der Pflanzen als „Sativa“ oder „Indica“ bezeichnet, ohne dass ihre taxonomische Klassifizierung oder ihre Genetik dies widerspiegelt (McPartland und Small 2020). Das ist auch der Grund, weshalb sich Konzepte zur weiteren Untergliederung des Taxons in die beiden Arten *Cannabis sativa* und *Cannabis indica* mit jeweiligen Unterarten weniger durchgesetzt haben (Clarke und Merlin 2013, 2016a, 2016b). Allerdings wird bei dem Zwei-Arten-Konzept die geographische Herkunft und (menschliche) Verbreitung der Taxa mitberücksichtigt, weshalb es eher einer ethnobotanischen und agromischen als einer genetisch orientierten Taxonomie entspricht.

Literatur

- Clarke RC, Merlin MD. Cannabis. Evolution and Ethnobotany. University of California Press, Berkeley, CA. 2013
- Clarke RC, Merlin MD. Letter to the Editor: Small, Ernest. 2015. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. Botanical Review 81(3): 189–294. Bot. Rev. 2015;81(4):295–305. doi:10.1007/s12229-015-9158-2
- Clarke RC, Merlin MD. Cannabis Domestication, Breeding History, Present-day Genetic Diversity, and Future Prospects. Critical Reviews in Plant Sciences. 2016a;35(5–6):293–327. doi:10.1080/07352689.2016.1267498
- Clarke RC, Merlin MD. Cannabis Taxonomy: The “sativa” vs. “indica” debate. Herbalgram. 2016b(110):44–9
- McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. Cannabis and Cannabinoid Research. 2018;3(1):203–12. doi:10.1089/can.2018.0039
- McPartland JM, Guy GW. Models of Cannabis Taxonomy, Cultural Bias, and Conflicts between Scientific and Vernacular Names. Bot. Rev. 2017;83(4):327–81. doi:10.1007/s12229-017-9187-0
- McPartland JM, Small E. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. PhytoKeys. 2020;144:81–112. doi:10.3897/phytokeys.144.46700
- Sawler J, Stout JM et al. The Genetic Structure of Marijuana and Hemp. PLoS One. 2015;10(8):e0133292. doi:10.1371/journal.pone.0133292
- Small E. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. Bot. Rev. 2015a;81(3):189–294. doi:10.1007/s12229-015-9157-3
- Small E. Response to the Erroneous Critique of my Cannabis Monograph by R. C. Clarke and M.D. Merlin. Bot. Rev. 2015b;81(4):306–16. doi:10.1007/s12229-015-9159-1
- Small E, Cronquist A. A practical and natural taxonomy for Cannabis. Taxon. 1976;25(4):405–35. doi:10.2307/1220524
- van Bakel H, Stout JM et al. The draft genome and transcriptome of Cannabis sativa. Genome Biol. 2011;12(10):R102. doi:10.1186/gb-2011-12-10-r102

2.2 Allgemeine botanische Merkmale**2.2.1 Habitus, Sproß und Geschlechtsverteilung**

Der Wildtyp von *Cannabis sativa* ist eine krautige, meistens zweihäusige, einjährige Art (● Abb. 2.1). Sie zählt – wie auch der Hopfen – zu den sexuell polymorphen Pflanzen. Bei diesen Pflanzen wird die Vererbung des Geschlechts durch das Vorhandensein von Geschlechtschromosomen gesteuert. Dabei sind weibliche Pflanzen in der Regel homogametisch vom Typ XX und männliche Pflanzen heterogametisch vom Typ XY.



• **Abb. 2.1** Habitus einer weiblichen Cannabispflanze mit gedrungener Wuchsform



• **Abb. 2.3** Die Laubblätter (Fächerblätter) von Cannabis bestehen aus einer ungeraden Anzahl von Fiederblättchen mit gesägtem (selten doppelt gesägtem) Rand.



• **Abb. 2.2** Phänotypen verschiedener medizinisch eingesetzter Cannabis-kultivare

Cannabis sativa zeigt eine beträchtliche Variabilität seiner phänotypischen Merkmale (•Abb.2.2 und •Abb.2.5; Small 2018). Je nach Phänotyp und dessen Kultur- oder Wuchsbedingungen werden die Pflanzen zwischen 60 cm und 4 m hoch. Die Stängel der Hanfpflanze sind zu Beginn viereckig. Im Lauf der Vegetationsperiode werden sie sechseckig, an der Basis und der Sproßspitze sind sie immer rund.

Im Rindenteil werden Faserbündel angelegt, in denen sich die primären Fasern befinden. Diese errei-

chen eine Länge von bis zu 20 mm. Aus dem Kambium heraus entwickeln sich die sekundären Fasern. Diese erreichen eine Länge von maximal 2 mm. Die Blätter der Hanfpflanze besitzen lanzettliche oder gelegentlich eiförmige bzw. verkehrt eiförmige Fiederblättchen mit gesägtem (selten doppelt gesägtem) Rand. Die größeren Blätter (manchmal auch „Fächerblätter“ genannt) sind zusammengesetzt und bestehen aus einer ungeraden Anzahl (3–13) von Fiederblättchen (•Abb.2.3), die von einem einzigen Punkt am distalen Ende jedes Blattstiels

ausgehen. Die Blattstiele sind 2–7 cm lang, am unteren Stängel paarweise und in der Nähe der Stängelspitze abwechselnd angeordnet. Während des vegetativen Wachstums können 7–12 Blattpaare gebildet werden. Mit Beginn der Blüte verändert sich die Phyllotaxie (Blattstellung) von gegen- zu wechselständig und das Längenwachstum wird weitgehend eingestellt. Ferner nimmt die Zahl der neu gebildeten Einzelblätter ab. In den Blattachseln am Ansatzpunkt der Blattstiele, den sog. Nodien des Hauptsprosses, sind zunächst undifferenzierte Primordia (Blütenanlagen) erkennbar, die sich zu männlichen oder weiblichen Blüten entwickeln. Cannabis wird zu den quantitativen Kurztagpflanzen gezählt, d. h. die Blütenbildung wird durch das Unterschreiten einer bestimmten Photoperiode stark begünstigt, kann aber unter bestimmten Umständen auch unabhängig davon erfolgen. So ist der Beginn der generativen Phase – neben der Photoperiode – unter anderem auch vom Entwicklungsstatus der Pflanzen und der Temperatur abhängig.

Beim Aufbau der Blütenstände unterscheidet man die diözischen von den monözischen Formen. Während diözische Weibchen ihre Blüten in Form von Scheinähren in den Blattachseln eines dichten laubigen Sprosses anlegen, gleicht der Blütenstand der diözischen Männchen einer lockeren Rispe (◉ Abb. 2.4). Im Gegensatz dazu sitzen die weiblichen Blüten der gelegentlich vorkommenden bzw. züchterisch erhaltenen monözischen Pflanzen (sog. Hermaphroditen) an den Spitzen der Seitentriebe (Faux, Berhin et al. 2014; Rana und Choudhary 2010). Die männlichen Blüten befinden sich vereinzelt in den Blattachseln. Solche Kultivare zeichnen sich im Vergleich zu den diözischen Sorten aufgrund der synchronisierten Reife durch höhere Saatgutausbeuten und eine höhere Homogenität des Ernteguts aus. Sie ermöglichen eine leichtere maschinelle Ernte. Daher werden sie für die Faser- und Ölsaatgewinnung genutzt. Verschiedene Kultivare können auch

bei den diözischen Pflanzen unterschiedliche Sprossarchitekturen aufweisen, die von der Selektion im Hinblick auf verschiedene Nutzungsbedürfnisse abhängen. Zum Beispiel sind diözische Hanfkultivare, die für die Faserproduktion ausgewählt wurden, im Allgemeinen hoch gewachsen, mit geringerer Verzweigung und weniger holzigem Stammgewebe, um die Produktion von Bastfasern zu maximieren, während Kultivare vom Drogentyp im Allgemeinen stark verzweigt sind, um die Produktion weiblicher Blüten zu steigern.

Während ausgewählte Merkmale bei domestizierten Kultivaren durch fortgesetzte Selektion genetisch fixiert werden, beeinflussen auch Umweltbedingungen, wie Temperatur und Sonneneinstrahlung (bzw. Belichtung in den Indoor-Kulturen; ▶ Kap. 4.1.6) sowie Standortbedingungen (Boden- bzw. Substratbeschaffenheit, Wasserzufuhr) die Morphologie (Small 2018). Zudem haben Umweltbedingungen auch Einfluss auf die Färbung des Laubs. So kann *Cannabis sativa* – insbesondere nach Frosteinwirkung – durch Anthocyane gestreiftes Laub und Stängel aufweisen.

2.2.2 Blütenstände und Blüten

Cannabis ist eine Kurztagpflanze, d. h. die Entwicklung von befruchtungsfähigen Blütenständen wird maßgeblich durch die Unterschreitung einer gewissen Tageslänge (= Photoperiode) induziert. Das erste Zeichen für den Beginn der Blütezeit ist das Auftauchen der Primordia an den Nodien des Hauptsprosses bzw. Stängels der Pflanze, und zwar in den Blattachseln am Ansatzpunkt der Blattstiele hinter den Stipeln (Nebenblättern). Vor der Bildung der Blütenanlagen sind männliche und weibliche Pflanzen nicht zu unterscheiden. Lediglich allgemeine Trends im Aussehen von Pflanzen unterschiedlichen Geschlechts lassen sich erkennen (Clarke 1997).

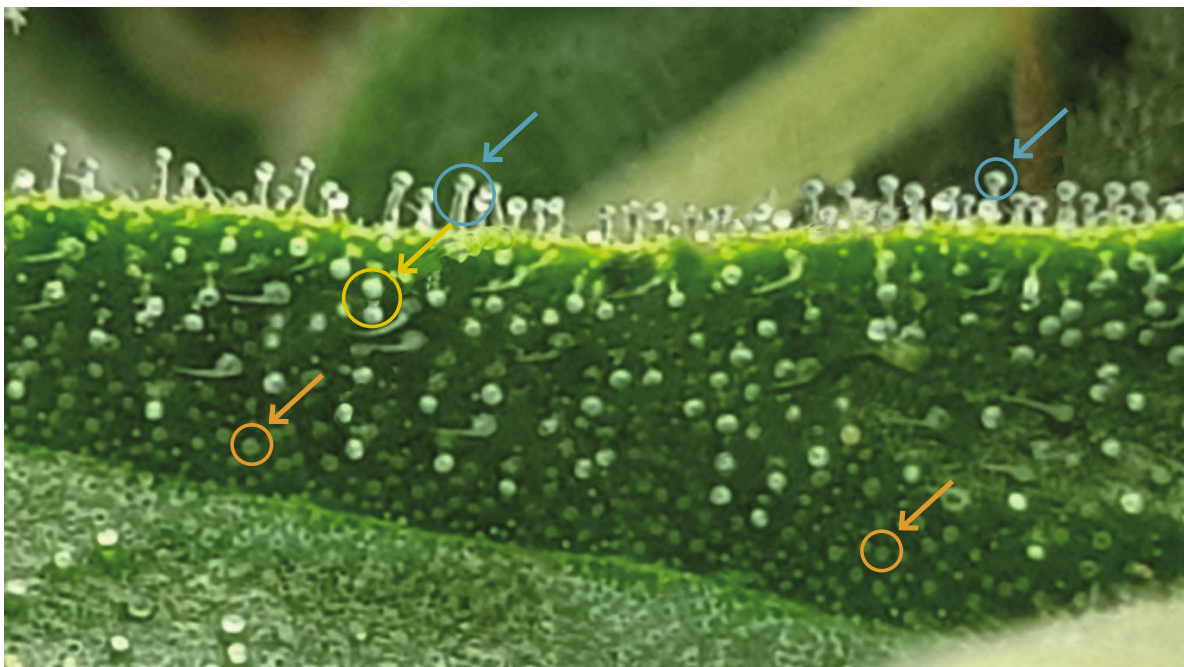
Die weiblichen Blüten stehen in einfachen Blütenständen, die als Scheinähren bzw. Ährentrauben



◉ Abb. 2.4 In den Blattachseln sitzende A weibliche Blüten B männliche Blüten, bzw. C Blütenstand eines Hermaphroditen mit weiblichen und männlichen Blüten



● **Abb. 2.5** Reich mit Trichomen besetzte weibliche Blütenstände verschiedener Cannabiskultivare

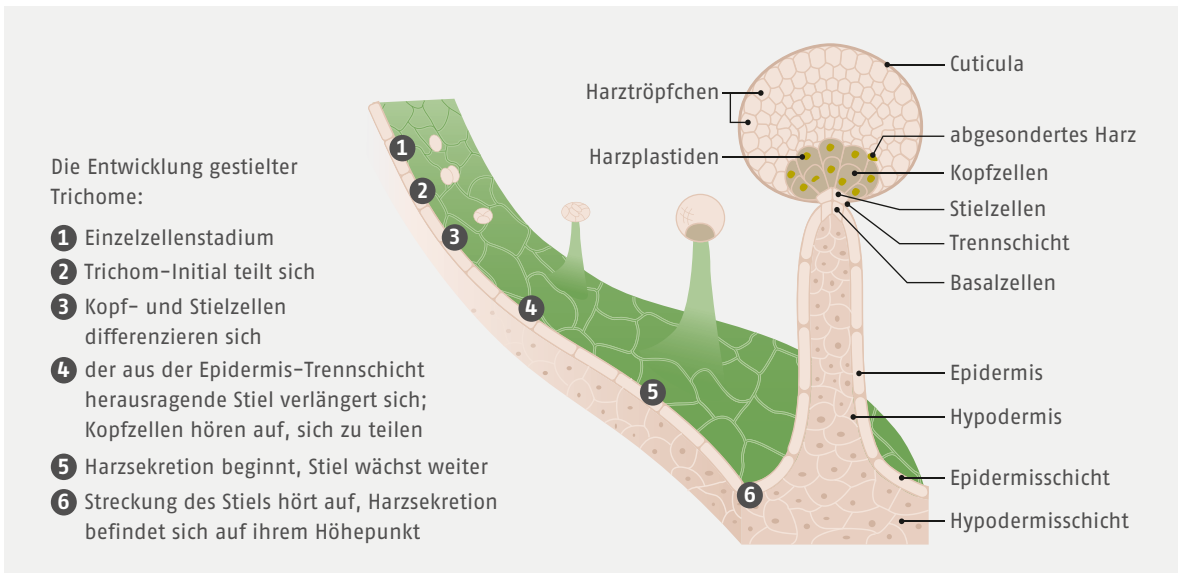


● **Abb. 2.6** Knollige, nicht sekretorische Cystolithenhaare (orange Pfeile), sessile (gelbe Pfeile) und gestielte (blaue Pfeile) Trichome auf weiblichen Cannabisblütenständen

beschrieben werden können. Die paarweise angeordneten, unscheinbaren weiblichen Blüten erscheinen mit zwei langen, weißen, gelben oder rosafarbenen Narben, die aus der Hülle eines dünnwandigen, grünen perigonalen Deckblatts herausragen (● Abb. 2.4). Letzteres bildet sich unter jeder Blüte und umhüllt später die Frucht. Diese Deck- und später Hüllblätter weisen eine hohe Dichte an Drüsentrichomen auf (● Abb. 2.5). Hierbei handelt es sich um sekretorische Harzdrüsen, in denen die Cannabinoide und Terpene synthetisiert und akkumuliert werden (Livingston, Quilichini et al. 2020; ▶ Kap. 3.1.2). Die Anzahl der Drüsentrichome variiert von Kultivar zu Kultivar. Auch andere junge oberirdi-

sche Gewebe können eine relativ hohe Dichte solcher epidermalen Sekretionsdrüsen aufweisen, die jedoch nie an die der Blütenstände heranreicht.

Bei weiblichen Blüten werden aufgrund ihrer Morphologie drei Arten von Trichomen unterschieden: knollige, sessile (= sitzende) vorgestielte und gestielte Trichome (● Abb. 2.6; Hammond und Mahlberg 1973; Livingston, Quilichini et al. 2020; Tanney, Backer et al. 2021). Knollige Trichome sind die kleinsten und produzieren nur wenige terpenoide Stoffwechselprodukte. Die sessilen und die gestielten Trichome ähneln sich nur architektonisch; beide haben einen kugelförmigen Kopf und sitzen an einem mehrzelligen Stiel auf bzw.



• **Abb. 2.7** Entstehung und Charakteristika der Drüsentrichome von Cannabis.

Die Drüsen-Trichome werden gebildet, indem sich eine einzelne Epidermiszelle zunächst nach außen wölbt (1) und anschließend antiklinal (senkrecht zur Oberfläche) teilt (2). Es folgt eine periklinale Teilung (parallel zur Oberfläche), die die Sekretzelleninitiale von den Initialzellen der tragenden Teile trennt. Eine zweite periklinale Teilung trennt Basal- und Stielzellen voneinander (3). Die beiden Basalzellen teilen sich nicht weiter, während die Stielzellenschicht senkrecht zur ersten Teilung weiter proliferieren (4). Die Sekretscheibe vergrößert sich radial und teilt sich, bis 8–13 sekretorische Zellen ausgebildet sind und die Harzsekretion beginnt; dabei löst sich eine Membran von der Außenhaut des Drüsenkopfes, schließt das austretende Harz ein und verleiht dem Kopf ein kugelförmiges Aussehen (5). Die Zellteilung ist jetzt beendet. Die Scheibe der sekretorischen Zellen dehnt sich noch auf das Doppelte des ursprünglichen Durchmessers aus; je nach Trichomtyp, teilen und strecken sich die Stielzellen weiter und heben den Drüsenkopf bis zu 500 µm über die Epidermisoberfläche (6; nach: Clarke 1997).

über der Epidermisoberfläche. Die gestielten Trichome sind größer und kommen häufiger vor (Hammond und Mahlberg 1977). Livingston, Quilichini et al. (2020) haben die Morphologie, Kompartimentierung und Physiologie der Drüsentrichome näher untersucht. Sie konnten zeigen, dass die gestielten Trichome während der Blütenentwicklung aus transienten, ungestielten Vorläufern hervorgehen (• Abb. 2.7) und sich anatomisch und biochemisch von den sessilen Trichomen unterscheiden. Das gilt auch für andere Trichomtypen auf den Antheren männlicher Blüten und vegetativen Blättern, die ein stärker rein terpenlastiges Sekundärstoffprofil enthalten und weniger Cannabinoide. Die hohen Cannabinoidgehalte der gestielten Drüsen-Trichome sind die Folge einer ausgeprägten Expression von Schlüsselenzymen der Terpen- und Cannabinoidbiosynthese (► Kap. 3), die im Verlauf der Blütenentwicklung zunimmt. Daneben besitzen Cannabispflanzen auch nicht drüsige Trichome (z. B. Cystolithen), die haarähnlich und ein- oder mehrzellig ausgebildet sind (• Abb. 2.6).

Die einzelnen männlichen Blüten sind klein, kurzstielig, hängend und in größeren, lockeren, Blütenständen angeordnet (• Abb. 2.4). Sie erscheinen paarweise, meist an speziellen Blütenzweigen, aber auch an der

Basis einiger vegetativer Zweige. Die männlichen Blüten sind grünlich oder weißlich, haben fünf Blütenblätter und auffällige Staubgefäße. Sie tragen knollige Drüsentrichome an den Staubbeuteln und -fäden und produzieren in großen Mengen kleine, helle und trockene Pollenkörner. Nach Abgabe ihrer Pollen sterben die männlichen Pflanzen mehrere Wochen vor der Samenreife der weiblichen Pflanzen derselben Population. Die weiblichen Pflanzen hingegen wachsen während der Fruchtbildung weiter. Die Früchte sind in 3 bis 4, ggf. 8 Wochen ausgereift. Da weibliche Pflanze in der Regel Blüten in unterschiedlichen Entwicklungsstadien tragen, führt dies bei Wildpopulationen zu einer ungleichmäßigen Reife der Hanffrüchte. Zur Gewinnung von Ölsaat werden Kultivare verwendet, die eine weitgehend synchrone Fruchtreife zeigen.

2.2.3 Früchte

Die Früchte der Hanfpflanze entwickeln sich aus einem einsamigen Fruchtknoten. Es handelt sich um kleine eiförmige, im Allgemeinen 2–5 mm lange Achänen (= Nussfrüchte bei der die Samenschale und die Fruchtwand eng aneinander liegen; • Abb. 2.8), die durch Hüllblätter (► Kap. 2.2.2) geschützt sind. Ihre Färbung kann von weiß, gelb, orange, grau, braun bis schwarz



◉ **Abb. 2.8** Cannabisfrüchte (Achänen) A in aufspringender Schale B in geöffneter Schale C Samenkern ohne Schale

variieren. Die Farbe und Musterung der Früchte wird auch zur taxonomischen Klassifizierung verwendet (►Kap. 2.1).

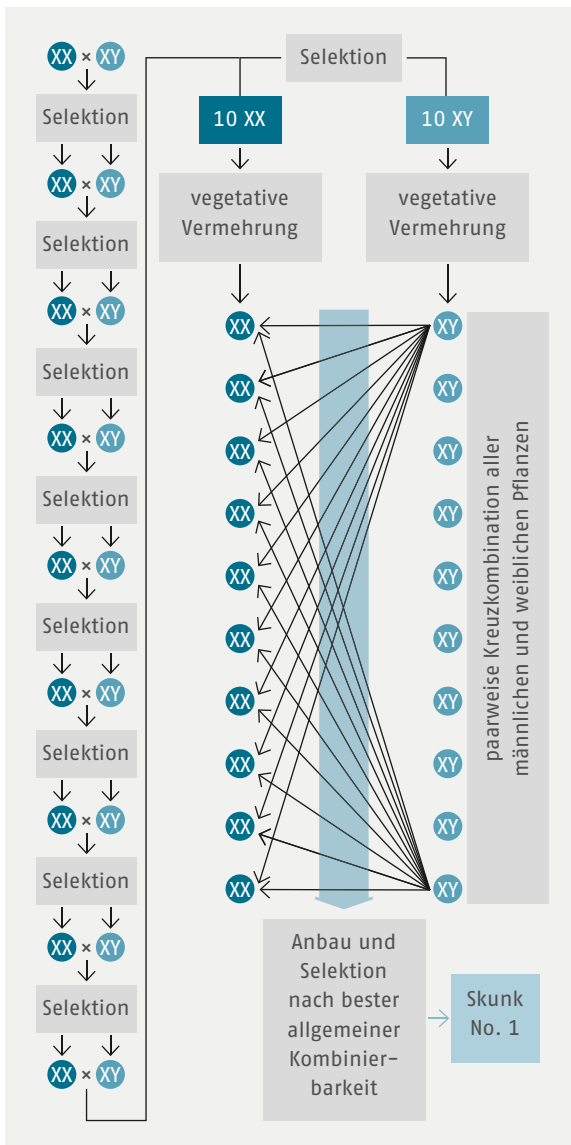
Literatur

- Clarke RC. Hanf – Botanik, Anbau, Vermehrung und Züchtung. AT-Verl., Aarau, Schweiz, Stuttgart. 1997
- Faux A-M, Berhin A et al. Sex chromosomes and quantitative sex expression in monoecious hemp (*Cannabis sativa* L.). *Euphytica*. 2014;196(2):183–97. doi:10.1007/s10681-013-1023-y
- Hammond CT, Mahlberg PG. Morphology of glandular hairs of *Cannabis sativa* from scanning electron microscopy. *American Journal of Botany*. 1973;60(6):524–8. doi:10.1002/j.1537-2197.1973.tb05953.x
- Hammond CT, Mahlberg PG. Morphogenesis of capitate glandular hairs of *Cannabis sativa* (Cannabaceae). *American Journal of Botany*. 1977;64(8):1023–31. doi:10.1002/j.1537-2197.1977.tb11948.x
- Livingston SJ, Quilichini TD et al. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *Plant J*. 2020;101(1):37–56. doi:10.1111/tbj.14516
- Rana A, Choudhary N. Floral biology and pollination biology of *Cannabis sativa* L. *The International Journal of Plant Reproductive Biology*. 2010;2(2):191–5
- Small E. Cannabis – A complete guide. CRC Press Taylor & Francis Group; Credo Reference, Boca Raton [Florida], Boston, Massachusetts. 2018
- Tanney CAS, Backer R et al. Cannabis Glandular Trichomes: A Cellular Metabolite Factory. *Frontiers in Plant Science*. 2021;12:721986. doi:10.3389/fpls.2021.721986

2.3 Cannabiszüchtung und heutige Kultivare

Cannabis produziert große Mengen an Pollen und Früchten. Dennoch ist es nicht einfach, die Pflanze durch selektive klassische Züchtung zu verbessern. Cannabispopulationen sind fast immer zweihäusig. Männliche und weibliche Blüten befinden sich also auf

getrennten Pflanzen, die daher normalerweise nicht zur Selbstbefruchtung fähig sind. Selbstbefruchtung ist jedoch die wirksamste sexuelle Fortpflanzungsmethode zur Fixierung wünschenswerter Merkmale, weil die jeweiligen Gene mit größerer Wahrscheinlichkeit sowohl im männlichen Pollen und der weiblichen Eizelle vertreten sind, wenn sie von der gleichen Pflanze stammen. Bei den zweihäusigen Cannabiskultivaren sind die rezessiven Allele, die einen ausgewählten Merkmalslocus (aa) kontrollieren, in zwei getrennten Individuen vorhanden; einem männlichen bzw. Pollen-Elternteil (entweder Aa, aA oder aa) und einem weiblichen bzw. Samen-Elternteil (ebenfalls entweder Aa, aA oder aa). Infolgedessen werden qualitative Merkmale gewöhnlich an einzelnen Loci durch dominante Allelformen kontrolliert (AA, Aa und aA), die viel häufiger (Verhältnis 3:1) sind als rezessive (aa) und deren Erblichkeit dadurch hoch ist. Quantitative Merkmale werden häufiger durch unterschiedliche Allelformen an verschiedenen Loci kontrolliert; daher ist deren Vererbbarkeit gering, was eine Verbesserung durch Züchtung erschwert (Clarke und Merlin 2013, 2016). Weibliche Pflanzen liefern den Großteil der wirtschaftlich wertvollen Cannabisprodukte, einschließlich Fasern, Samen oder Drogen, während männliche Pflanzen lediglich die weiblichen Pflanzen befruchten und gelegentlich für die Gewinnung ihrer Fasern geerntet werden. Auch das macht es für Pflanzenzüchter schwierig, potenziell vorteilhafte Merkmale in einem männlichen Elternteil zu erkennen, da diese Eigenschaften letztendlich in den weiblichen Nachkommen zur Ausprägung kommen müssen. Alle Cannabispflanzen sind Windbestäuber, daher müssen für Züchtungszwecke die ausgewählten weiblichen Sameneltern von den männlichen Polleneltern isoliert werden, bis sie von einem ausgewählten männlichen Elternteil bestäubt werden sollen, um eine zufällige Befruchtung bzw. Samenbildung zu vermeiden. Die erfolgreiche Züchtung von frei befruchteten Sorten erfordert die Identifizierung von Pflanzen mit vorteilhaften Merkmalen und dann die Schaffung von F1-Zuchtlinien durch wiederholte Selektion, die Hybridkreuzung zwischen diesen Linien, deren Stabilisierung durch vegetativ vermehrte Klone der Eltern sowie Feldtests ihrer Nachkommenschaft. Heute werden bei der Züchtung in zunehmendem Umfang auch genomische Marker verwendet (Barcaccia, Palumbo et al. 2020; Posselt 2010). Es ist ein kostspieliger und langwieriger Prozess, solche echten Züchtungen zu entwickeln. Die zahlreichen züchterisch erhaltenen, heute verfügbaren Kultivare entstammen daher nicht nur kommerziellen Züchtungsprojekten, sondern sind auch das Ergebnis vielfältiger Aktivitäten von einzelnen, nicht selten privaten Initiativen. Neben den F1-Hybriden gibt es heute eine Vielzahl an Kultivaren, die auf die Selektion weiblicher Pflanzen ohne Fremdbestäubung zurückgehen.



• **Abb. 2.9** Methode zur Züchtung stabiler, heterozygoter Kultivare (hier Skunk No. 1): Um den Kultivar zu erhalten, wurden Pflanzen der F2-Nachkommenschaft ausgewählt, um neun konsekutive Inzuchtzyklen zur Erhöhung ihrer Homozygotie durchzuführen. Dann wurden zehn weibliche und zehn männliche Pflanzen ausgewählt und vegetativ vermehrt, um als Elternlinien in allen möglichen paarweisen Kreuzkombinationen verwendet zu werden und so ein heterozygoter Kultivar mit dennoch stabilem Genom zu erhalten (nach: Barcaccia, Palumbo et al. 2020).

Dazu werden initial nicht besonders selektionierte männliche Pflanzen als Pollenspender für Kreuzungen mit selektierten weiblichen Klonen verwendet, um Hybridsaatgut zu erzeugen (• Abb. 2.9). Die so gewonnenen Samen, die nicht die genetische Konstitution von F1-Hybriden haben, werden dann zur Selektion weiblicher Pflanzen verwendet, die anschließend durch Stecklinge oder Meristemkultur vermehrt werden. Daneben wurde in den letzten Jahren auch mittels Selbstbestäubung Saatgut gewonnen und damit sog. „allfemale“-Sorten erzeugt. Dies ist mit Silberthiosulfat möglich, das die Ethylenproduktion unterbindet und auf einige Zweige der weiblichen Pflanzen aufgebracht wird (► Kap. 4.1.3). Durch das fehlende Ethylen werden auf den weiblichen Pflanzen männliche Blüten mit lebensfähigem, genetisch rein weiblichem Pollen gebildet. Durch Selbstbestäubung entstehen dann Samen, die bei

der Keimung rein weibliche Nachkommen von weiblichen Pflanzen ergeben.

Dabei werden die Vorteile der ungeschlechtlichen Vermehrung (d. h. Fixierung des weiblichen Genotyps) mit den Vorteilen der sexuellen Vermehrung (d. h. Vermehrung über Samen anstelle von Stecklingen oder Meristemkultur) kombiniert (Barcaccia, Palumbo et al. 2020). Gleichzeitig belegen empirische Daten, dass weibliche Pflanzen, die nicht befruchtet werden, höhere Cannabinoidgehalte haben. Früher musste man für solche „Sinsemilla“-Pflanzen alle männlichen Pflanzen aus einer Kultur entfernen, was bei rein weiblichen Kulturen nicht mehr erforderlich ist. In Kauf nehmen muss man dabei, dass die Vermehrung weiblicher Pflanzen über Samen auch zu instabilen Populationen führen kann, die durch eine gewisse genetische Vielfalt gekenn-

zeichnet sind; ein Risiko, das bei klonalen Populationen aus weiblichen Stecklingen nicht besteht.

Der Züchtungs- bzw. Selektions- und Domestizierungsprozess mit dem Ziel Kultivare mit hohem Cannabinoidgehalt zu erhalten, hat zur Inkulturnahme von Chemotypen geführt, die als „Strains“ bezeichnet werden. Zur Charakterisierung dieser Strains werden meist ausschließlich ihre Gehalte an CBD und/oder THC bzw. CBDA und/oder THCA angegeben. Diesbezüglich wurde – durchaus berechtigterweise – kritisiert, dass eine solche Charakterisierung nicht ausreicht, um die Vielfalt verschiedener Chemotypen voneinander abzugrenzen (Mudge, Murch et al. 2018). Heute weiß man, dass die Domestizierung bei einigen Kultivaren zu einem Verlust des CBDA-Stoffwechsels und bei anderen, durch Hoch- bzw. Herunterregulieren spezifischer Enzyme innerhalb der Biosynthesewege, zu einer Verschiebung zwischen CBDA- und THCA-Stoffwechselwegen geführt hat (►Kap. 3.4). Die Auswirkungen der Domestizierung bei modernen Cannabiskultivaren sind daher ein Mangel an chemischer Vielfalt und ein Verlust an Biodiversität. Diese Kultivare sind im Übrigen sehr viel weniger als distinkte Strains anzusehen, sondern vielmehr als Gruppen sehr ähnlicher Chemotypen. Letztere wurden kürzlich von Schilling, Dowling et al. (2021) in fünf Cannabinoidchemotypen differenziert, die in ►Kap. 3.4 näher erläutert werden.

■ **DEFINITION Kultivar:** Als Kultivar bezeichnet man eine definierte Gruppe (Sorte) von Cannabispflanzen, die sich von anderen Cannabispflanzen anhand morphologischer, physiologischer, zytologischer, chemischer oder anderer Merkmale eindeutig unterscheidet. In aller Regel handelt es sich nicht um Wildpflanzen, sondern um durch Züchtung bzw. Selektion entstandene Individuen, die merkmalsstabil und untereinander einheitlich sind.

Chemovar: Als Chemovar (oder Chemotyp) bezeichnet man ggf. morphologisch nicht unterscheidbare Cannabiskultivare, mit distinkten Sekundärstoffmustern. Sie können geringfügige genetische bzw. epigenetische Unterschiede aufweisen, die ggf. keine bzw. kaum Auswirkungen auf die Morphologie oder Anatomie der Pflanze haben, sich also nur hinsichtlich des chemischen Phänotyps abbilden. Dies kann sowohl die Cannabinoide als auch die Terpenmuster betreffen sowie ggf. andere Sekundärstoffe. Kultivare sind meist auch Chemovare.

Literatur

- Barcaccia G, Palumbo F et al. Potentials and Challenges of Genomics for Breeding Cannabis Cultivars. *Frontiers in Plant Science*. 2020;11:573299. doi:10.3389/fpls.2020.573299
- Clarke RC, Merlin MD. *Cannabis. Evolution and Ethnobotany*. University of California Press, Berkeley, CA. 2013
- Clarke RC, Merlin MD. Cannabis Domestication, Breeding History, Present-day Genetic Diversity, and Future Prospects. *Critical Reviews in Plant Sciences*. 2016;35(5–6):293–327. doi:10.1080/07352689.2016.1267498
- Mudge EM, Murch SJ et al. Chemometric Analysis of Cannabinoids: Chemotaxonomy and Domestication Syndrome. *Sci Rep*. 2018;8(1):13090. doi:10.1038/s41598-018-31120-2
- Posselt UK. Breeding Methods in Cross-Pollinated Species. In: *Fodder Crops and Amenity Grasses*. 39–87. Springer, New York, NY. 2010. doi:10.1007/978-1-4419-0760-8_3
- Schilling S, Dowling CA et al. *The Cream of the Crop: Biology, Breeding, and Applications of Cannabis Sativa*. Annual Plant Reviews online 2021. doi:10.1002/9781119312994.apr0740

5 Versorgung mit medizinischem Cannabis

5.1	Einfuhr aus EU- und Nicht-EU-Ländern	91
5.2	Anbau in Deutschland	96

5.1 Einfuhr aus EU- und Nicht-EU-Ländern

Dr. Hendrik Greve

Die Versorgung der Bevölkerung in Deutschland mit medizinischen Cannabisblüten erfolgte bis Mitte des Jahres 2021 **ausschließlich über Einfuhren aus dem Ausland**. Die Einfuhren von Cannabis zu medizinischen Zwecken umfassen neben den getrockneten Blüten auch Cannabisextrakte und Fertigarzneimittel (Deutscher Bundestag 2020a). Die getrockneten Cannabisblüten werden größtenteils für die direkte Patientenversorgung importiert. Der Vertriebsweg führt über die Apotheken, welche die getrockneten Blüten auf ärztliche Verschreibung an Patienten abgeben. Einfuhren von getrockneten Cannabisblüten werden daneben auch genutzt, um in Deutschland sowohl Dronabinol als auch Cannabisextrakte zu medizinischen Zwecken herzustellen.

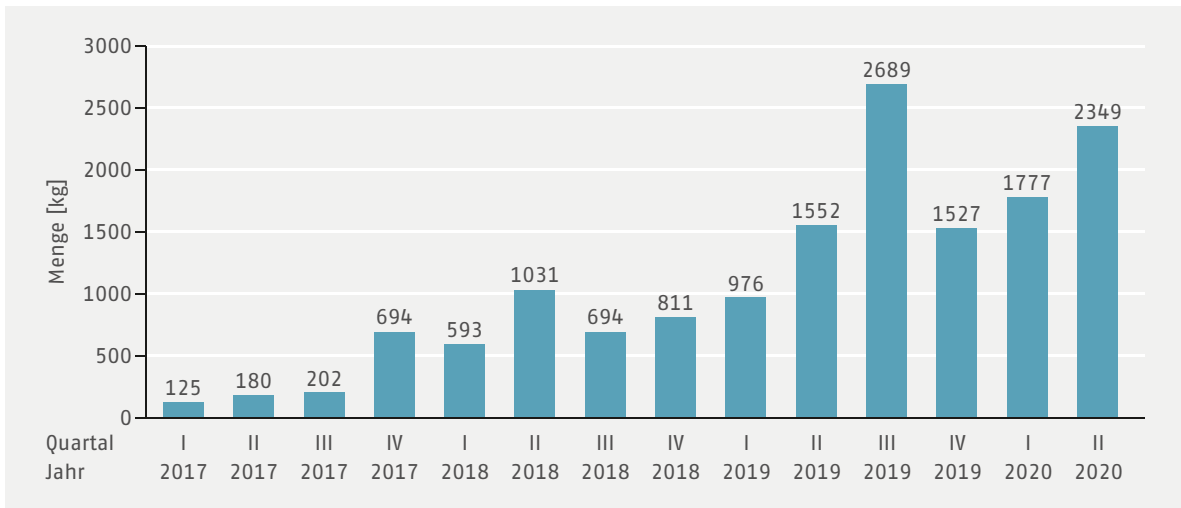
Die ersten **Importe** von Cannabis zu medizinischen Zwecken waren nach einem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts aus dem Jahr 2005 erforderlich (BVerwG Az. 3 C 17.04). Durch das Urteil bekamen Patienten erstmals legalen Zugang zu medizinischem Cannabis auf Grundlage von individuellen betäubungsmittelrechtlichen Ausnahmeerlaubnissen (Cremer-Schaeffer 2017). Nach Änderungen des Betäubungsmittelrechts wurde später die Möglichkeit der ärztlichen Verschreibung eröffnet, zunächst für ein zugelassenes Fertigarzneimittel auf Cannabisbasis (2011) und später auch für weitere Cannabisarzneimittel wie getrocknete Cannabisblüten und Cannabisextrakte (2017; Cannabisgesetz; Regierung der Bundesrepublik Deutschland).

Importe getrockneter Cannabisblüten stammen mittlerweile sowohl aus verschiedenen Ländern der Europäischen Union als auch aus Drittstaaten. Die Anzahl der **Herkunftsländer** wächst stetig an: erste Einfuhren kamen aus den Niederlanden, später folgten Kanada, Portugal und Dänemark (Deutscher Bun-

destag 2020c). Diese Länder haben bereits entsprechende rechtliche Rahmenbedingungen geschaffen (► Kap. 5.1.1). Damit geht ebenfalls eine Zunahme der Anzahl unterschiedlicher Kultivare einher. So wurden in den Jahren 2019 und 2020 über 40 verschiedene Kultivare medizinischer Cannabisblüten nach Deutschland importiert. Die Kultivare unterscheiden sich insbesondere in den Gehalten ihrer Inhaltsstoffe (*-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol* (THC bzw. Dronabinol) und Cannabidiol (CBD)). Seitdem Cannabisblüten ärztlich verschrieben werden können, steigen die Importmengen dieses Betäubungsmittels kontinuierlich an. Wurden im ersten Quartal 2017 lediglich 125 kg getrocknete Blüten importiert, verzehnfachte sich die Menge innerhalb von zwei Jahren und hatte bis zum Jahr 2020 ein Volumen von mehr als zwei Tonnen je Quartal erreicht (◉ Abb. 5.1; Deutscher Bundestag 2020c). Wie bereits erwähnt, dienen die Blüten zum Großteil der direkten Patientenversorgung über die Apotheken. Auf der Homepage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) werden regelmäßige Einfuhr-Daten veröffentlicht (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2020). Es bleibt abzuwarten, ab welchem Zeitpunkt sich eine Sättigung der Einfuhrmengen einstellen wird.

5.1.1 Voraussetzungen für den Import

Medizinische Cannabisblüten sowie daraus hergestellte Zubereitungen (z. B. Extrakte) müssen in Deutschland den Vorschriften des Arzneimittelrechts und des Betäubungsmittelrechts entsprechen. Die pharmazeutische Qualität wird durch die Vorgaben der entsprechenden Monographien im Deutschen Arzneibuch (DAB) näher geregelt: Monographien „Cannabisblüten“ und „Eingestellter Cannabisextrakt“ (Manns, Norwig et al. 2019; DAB; ► Kap. 4.2.3 und ► Kap. 4.2.4). Sofern die Cannabisblüten zur Verminderung der Keimzahl mit ionisierenden Strahlen behandelt wurden, finden § 7 Arzneimittelgesetz (AMG) und § 1 der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte



● **Abb. 5.1** Einfuhren von Cannabisblüten zu medizinischen Zwecken

Arzneimittel (AMRadV) Anwendung (AMG; AMRadV). Hiernach sind für solche Produkte Zulassungen durch das BfArM erforderlich. Daneben sind für Cannabisblüten und ihre Zubereitungen, welche nach Deutschland zur medizinischen Verwendung eingeführt werden sollen, die Bestimmungen der Anlage III zu § 1 Abs. 1 des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) einzuhalten (BtMG). Demnach können nur solche Cannabisblüten in Deutschland in den Verkehr gebracht und ärztlich verschrieben werden, welche aus einem Anbau stammen, der zu medizinischen Zwecken unter staatlicher Kontrolle gemäß den Artikeln 23 und 28 Abs. 1 des Einheitsübereinkommens von 1961 über Suchtstoffe erfolgt (Single Convention on Narcotic Drugs 1961; ►Kap. 10.4.1). Dadurch wird betäubungsmittelrechtlich sichergestellt, dass medizinische Cannabisblüten ausschließlich aus legalen Quellen im In- oder Ausland bezogen werden, die einer behördlichen Überwachung in Übereinstimmung mit den einschlägigen internationalen Verträgen der Vereinten Nationen unterliegen. Das bedeutet, es muss im Ausfuhrland eine sog. Cannabisagentur eingerichtet sein oder eine vergleichbare staatliche Stelle, welche entsprechende Aufgaben wahrnimmt. Dies umfasst insbesondere die Lizenzierung der Anbauer sowie die Kontrolle der Erntemengen.

Für Außenstehende ist es schwierig zu prüfen und nachzuvollziehen, welche möglichen Exportländer und dort ansässigen Unternehmen die **international geforderten Voraussetzungen** erfüllen. Hingegen ist es offensichtlich, dass die Herkunftsländer bereits erfolgreicher Importe diesen Bedingungen gerecht werden. Die jeweils zuständigen Behörden der bekannten Exportländer stellen einen unterschiedlichen Umfang an Informationen zu nationalen Regelungen, überwachten Lizenznehmern und verfügbaren Kultivaren auf ihren Internetseiten öffentlich zur Verfügung (Niederlande:

Office of Medicinal Cannabis; Kanada: Health-Canada; Portugal: Infarmed; Dänemark: Danish Medicines Agency). So geben beispielsweise alle genannten Behörden die Lizenznehmer des staatlich kontrollierten Anbaus bekannt (Danish Medicines Agency 2020; Health-Canada 2020; Office of Medicinal Cannabis 2020; Infarmed – National Authority of Medicines and Health Products, Portugal 2020). Die niederländische Behörde veröffentlicht zusätzlich Analyse- und Freigabezertifikate jeder Charge medizinischer Cannabisblüten.

Aktuelle Fakten zum legalen und staatlich kontrollierten Anbau von Cannabis zu medizinischen Zwecken sind in den jährlichen öffentlich verfügbaren Berichten des International Narcotics Control Board (INCB) zu finden (www.incb.org). Das INCB gehört zu den Vereinten Nationen und überwacht die Umsetzung der internationalen Suchtstoffübereinkommen von 1961, 1971 und 1988 (►Kap. 10.1). Alleine der Bericht von 2019 beschreibt den aktuellen Fortgang der rechtlichen Rahmenbedingungen für den legalen Anbau von medizinischem Cannabis in diversen europäischen Ländern sowie Drittstaaten, beispielweise Belgien, Kroatien, Malta, Portugal, Australien, Jamaica, Paraguay, Simbabwe und Thailand (International Narcotics Control Board, United Nations Wien 2020).

Neben den genannten produktbezogenen Voraussetzungen muss hinsichtlich der vorgesehenen **Einfuhrmenge** gewährleistet sein, dass sie die vom INCB für Deutschland bekanntgegebene Schätzung („estimate“) nicht übersteigt. Hierauf hat der Antragsteller jedoch selbst keinen Einfluss. Denn das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist als zuständige Behörde verpflichtet für jedes Betäubungsmittel jährlich bis zum 30. Juni den voraussichtlichen medizinischen und wissenschaftlichen Bedarf für das Folgejahr zu schätzen und dem INCB in einem Berichts-

format gemäß Artikel 12 in Verbindung mit Artikel 19 des Einheitsübereinkommens von 1961 über Suchtstoffe vorzulegen (Deutscher Bundestag 2020b). Hierauf beruhen die vom INCB veröffentlichten und regelmäßig aktualisierten Schätzungen, welche durch die Erteilung einer Einfuhrgenehmigung in der Regel nicht überschritten werden dürfen (§2 Abs. 2 Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung, BtMAHV). Bei Bedarf kann das BfArM während eines laufenden Kalenderjahres von der Möglichkeit einer sog. Nachschätzung gemäß Artikel 19 Abs. 3 des Einheitsübereinkommens von 1961 über Suchtstoffe Gebrauch machen und die Schätzung erhöhen.

5.1.2 Erlaubnis- und Dokumentationspflichten

Cannabis für die medizinische Anwendung ist ein verkehrsfähiges und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel der Anlage III zu § 1 Abs. 1 BtMG. Jegliche Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanzen fallen darunter. Ebenfalls umfasst von der betäubungsmittelrechtlichen Überwachung sind Zubereitungen aus Cannabis, beispielsweise Extrakte. Für die Einfuhr von medizinischem Cannabis, sowohl für kommerzielle Vertriebszwecke zur medizinischen Anwendung als auch für wissenschaftliche Zwecke, bedarf es zunächst einer Erlaubnis nach § 3 Betäubungsmittelgesetz (BtMG). Jede einzelne grenzüberschreitende Lieferung erfordert zusätzlich eine Einfuhrgenehmigung nach § 11 BtMG in Verbindung mit der Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung (BtMAHV). Bei jeder Einfuhr eines Betäubungsmittels in den Geltungsbereich des Betäubungsmittelgesetzes ist zwingend sowohl eine Erlaubnis als auch eine Genehmigung erforderlich. Dabei ist es unerheblich, ob die Einfuhr aus einem Land der Europäischen Union (EU) oder aus einem Drittstaat erfolgt. Denn das Betäubungsmittelrecht ist national geregelt. Eine einheitliche europäische Rechtsnorm zu Betäubungsmitteln gibt es nicht. Die erforderlichen Erlaubnisse und Genehmigungen sind beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu beantragen.

Der **Antrag auf Erteilung einer Erlaubnis** nach § 3 BtMG kann schriftlich formlos gestellt werden. § 7 des Betäubungsmittelgesetzes beschreibt die vorzulegenden Unterlagen und benötigten Angaben. Weiterführende Hinweise zur Beantragung einer Erlaubnis nach § 3 BtMG werden auf der Homepage des BfArM bereitgestellt (www.bfarm.de). Neben den Angaben zur antragstellenden Firma, der Betriebsstätte und den persönlichen Daten der geschäftsführenden Personen sind Nachweise über die erforderliche Sachkenntnis einer zu benennenden, für den Betäubungsmittelverkehr verantwortlichen Person und eine Beschreibung der vorhandenen Sicherungen gegen die unbefugte Entnahme

von Betäubungsmitteln essenziell. An die Zuverlässigkeit der geschäftsführenden und verantwortlichen Personen werden hohe Anforderungen gestellt. Für die Versagung einer Erlaubnis genügen bereits Tatsachen, aus denen sich Bedenken gegen die Zuverlässigkeit dieser Personen ergeben, z. B. straffälliges sowie ordnungswidriges Handeln gegen die Regelungen des Arzneimittel- und Betäubungsmittelrechts. Zwecks der **Zuverlässigkeitsprüfung** verfügt das BfArM über unbeschränkte Auskunft aus dem Bundeszentralregister (§5 Abs. 1 Nr. 3 BtMG; Hügel, Junge et al. 2018). Die Sachkenntnis (§6 BtMG) richtet sich nach der Art des beantragten Betäubungsmittelverkehrs. Sollen reine Handelstätigkeiten ausgeübt werden, ist eine abgeschlossene Berufsausbildung als Kaufmann im Groß- und Außenhandel in den Fachbereichen Chemie oder Pharma und zusätzlich eine mindestens einjährige praktische Tätigkeit im Betäubungsmittelverkehr nachzuweisen (§6 Abs. 1 Nr. 4 BtMG). Wenn wissenschaftliche Zwecke verfolgt werden, ist die Sachkenntnis durch ein abgeschlossenes wissenschaftliches Hochschulstudium der Biologie, der Chemie, der Pharmazie, der Human- oder der Veterinärmedizin darzulegen (§6 Abs. 1 Nr. 3 BtMG). Die Sicherungsmaßnahmen müssen jegliche Betäubungsmittelvorräte vor einer unbefugten Entnahme in geeigneter Art und Weise schützen. Der Umfang der **Sicherungen** richtet sich nach der Art des Betäubungsmittels (hier: Cannabis) und der maximalen Gesamtmenge, die innerhalb eines Kalenderjahres importiert werden soll. Hierbei sind die Richtlinien des BfArM über Maßnahmen zur Sicherung von Betäubungsmitteln maßgeblich (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2007). In Frage kommen zertifizierte Wertschutzschranke, Raumsicherungen mit zertifizierten Wertschutzraumtüren sowie eine zusätzliche elektrische Überwachung mittels Einbruchmeldeanlagen. Ferner ist der produktbezogene Nachweis zu erbringen, dass das für den Import vorgesehene bzw. das für die Herstellung von Zubereitungen (z. B. Extrakte) verwendete Cannabis im Herkunftsland aus einem Anbau zu medizinischen Zwecken unter staatlicher Kontrolle gemäß den Artikeln 23 und 28 Abs. 1 des Einheitsübereinkommens von 1961 über Suchtstoffe stammt. Produktspezifikationen zu den einzelnen Kultivaren der Cannabisblüten bzw. zu den Zubereitungen (z. B. Extrakte) sind als Angaben zur Art der Betäubungsmittel obligatorisch.

Mit der Erlangung der Erlaubnis nach § 3 BtMG sind weitreichende **Dokumentationspflichten** verbunden. Die Überwachung des legalen Betäubungsmittelverkehrs zielt insbesondere auf die Kontrolle der physischen Betäubungsmittelmengen ab. Folglich sind jegliche Betäubungsmittelmengen, deren Herkunft und weitere Nutzung nachvollziehbar zu dokumentieren. Das Betäubungsmittelgesetz regelt diese notwendige

Transparenz durch die Verpflichtung zum Führen von schriftlichen Aufzeichnungen nach § 17 BtMG. Demnach hat jeder Inhaber einer Erlaubnis getrennt für jede Betriebsstätte und jedes Betäubungsmittel fortlaufend jegliche Zu- und Abgänge sowie die sich daraus jeweils ergebenden Bestände, einschließlich der Angaben über den Lieferanten bzw. den Empfänger, aufzuzeichnen. Diese Aufzeichnungen können auch elektronisch geführt werden (Hügel, Junge et al. 2018). Hierbei gilt zu beachten, dass jederzeit ein Ausdruck möglich sein muss, beispielsweise auf Verlangen der zuständigen Überwachungsbehörde im Rahmen einer Inspektion. Denn für die Durchführung regelmäßiger Inspektionen bei industriellen Betrieben mit einer Erlaubnis nach § 3 BtMG hat das BfArM nicht nur die Befugnis sondern auch den gesetzlichen Auftrag (§ 22 BtMG).

Die Aufzeichnungen nach § 17 BtMG bilden für jeden Inhaber einer Erlaubnis nach § 3 BtMG die Grundlage für die **halbjährlich zu erstattenden Meldungen** nach § 18 BtMG. Hinsichtlich der Importe nach Deutschland ist dem BfArM getrennt für jede Betriebsstätte und für jedes Betäubungsmittel die jeweilige Menge zu melden, die innerhalb eines Kalenderhalbjahres eingeführt wurde. Die Angaben sind nach den Ausfuhrländern aufzuschlüsseln. Alle weiteren Bewegungen sind ebenfalls zu melden: beispielweise jene Cannabismengen, die innerhalb Deutschlands gehandelt bzw. abgegeben wurden oder grenzüberschreitend ausgeführt wurden. Zudem sind jegliche Bestände von Betäubungsmitteln anzugeben, die am Ende des jeweiligen Kalenderhalbjahres als Bestand vorhanden waren. Um den Bestand zu ermitteln ist das Zählen, Messen oder Wiegen der vorhandenen Betäubungsmittel im Sinne einer Inventur erforderlich. Das BfArM stellt auf seiner Homepage (www.bfarm.de) die vorgeschriebenen Formblätter sowie Hinweise zum Ausfüllen zur Verfügung. Die Meldung für das jeweilige erste Halbjahr (01. Januar bis 30. Juni) ist bis zum 31. Juli vorzulegen, die Meldung für das zweite Halbjahr (01. Juli bis 31. Dezember) bis zum 31. Januar des Folgejahres.

Zusätzlich zur Erlaubnis nach § 3 BtMG wird für jede einzelne grenzüberschreitende Lieferung von medizinischen Cannabisblüten oder -extrakten eine **Einfuhrgenehmigung** nach § 11 Abs. 1 BtMG in Verbindung mit der Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung (BtMAHV) benötigt. Die vorgeschriebenen Formblätter für einen Antrag auf Erteilung einer Einfuhrgenehmigung sowie Hinweise zum Ausfüllen des Antrags sind auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de) abrufbar. Das Ein- und Ausfuhrgenehmigungssystem basiert auf dem Regelwerk des Artikels 31 des Einheitsübereinkommens von 1961 über Suchtstoffe (Single Convention on Narcotic Drugs 1961). Erst nach Erteilung der Einfuhrgenehmigung kann bei der zuständigen Behörde im Ausfuhrland eine korrespondierende

Ausfuhrgenehmigung beantragt werden. Die Genehmigung des Einfuhrlandes ist folglich eine Grundvoraussetzung für eine Genehmigung des Ausfuhrlandes. Im Antrag auf Erteilung der Einfuhrgenehmigung sind unter anderem die genaue Bezeichnung des Kultivars der Cannabisblüten bzw. des Cannabisextrakts zu benennen sowie die beabsichtigte Einfuhrmenge und das Ausfuhrland. Eine Einfuhrgenehmigung ist in der Regel drei Monate gültig (§ 3 BtMAHV). Dem Antragsteller werden zwei vom BfArM autorisierte Exemplare der Einfuhrgenehmigung zugestellt: ein Exemplar für die Zollabfertigung und ein Exemplar zum Versand an den im Ausfuhrland ansässigen Ausführer zwecks Beantragung der korrespondierenden Ausfuhrgenehmigung bei der zuständigen Behörde im Ausfuhrland.

Die erfolgte Einfuhr muss dem BfArM unverzüglich mittels einer **Einfuhranzeige** angezeigt werden (§ 6 BtMAHV). Von größter Relevanz sind dabei die Angaben zu Einfuhrmengen und Einfuhrdatum. Eine Unterlieferung der genehmigten Menge ist möglich, hingegen ist eine Überlieferung (größere Menge als genehmigt) nicht zulässig. Es darf kein anderes Produkt, beispielweise ein anderes Kultivar an Cannabisblüten oder ein anderer Extrakt, als genehmigt eingeführt werden. Die Einfuhranzeigen sind für die Überwachung des legalen internationalen Betäubungsmittelverkehrs besonders bedeutsam. Denn das Einfuhrland muss dem Ausfuhrland die importierte Menge bestätigen, sodass zwischen dem Aus- und Einfuhrland ein Mengenabgleich stattfinden kann, um mögliche Diskrepanzen aufzudecken (Single Convention on Narcotic Drugs 1961). Dadurch sollen Abzweigungen in illegale Kanäle verhindert werden. Der anschließende innerdeutsche Vertrieb des eingeführten medizinischen Cannabis wird betäubungsmittelrechtlich durch § 12 BtMG (Abgabe) in Verbindung mit der Betäubungsmittel-Binnenhandelsverordnung (BtMBinHV) geregelt (► Kap. 10.4.3).

Für die Erteilung der Erlaubnisse und Genehmigungen nach Betäubungsmittelrecht erhebt das BfArM **Gebühren**. Die Gebühren richten sich nach der Besonderen Gebührenverordnung BMG (BMGBGebV). Die Gebühr für eine Handelserlaubnis (Außenhandel einschließlich Binnenhandel) beträgt je Betäubungsmittel und Betriebsstätte 1040 Euro (Gebührennummer 1.1.4 des Abschnittes 1 der Anlage zu § 2 Absatz 1 BMGBGebV). Die Gebühr für die Erteilung einer Einfuhrgenehmigung hinsichtlich jeder einzelnen Lieferung beträgt 70 Euro (Gebührennummer 9 des Abschnittes 1 der Anlage I zu § 2 Absatz 1 BMGBGebV). Weitere Gebühren können nach der Erteilung der Erlaubnis und der Genehmigung(en) für Besichtigungen (Inspektionen) durch das BfArM nach § 22 Abs. 1 Nummer 3 BtMG anfallen (Gebührennummer 8 des Abschnittes 1 der Anlage zu § 2 Absatz 1 BMGBGebV).

▣ **Tab. 5.1** Checkliste: Einfuhr von medizinischem Cannabis

- Anbau zu medizinischen Zwecken unter staatlicher Kontrolle gemäß den Artikeln 23 und 28 Abs. 1 des Einheitsübereinkommens von 1961 über Suchtstoffe
- Pharmazeutische Qualität gemäß Arzneibuchmonographie
- Erlaubnis nach § 3 Betäubungsmittelgesetz (BtMG), u. a.
 - Verantwortliche Person mit Sachkenntnis
 - Sicherung der Betäubungsmittel vor unbefugtem Zugriff
- Führen von Aufzeichnungen nach § 17 BtMG
- Erstellen von halbjährlichen Meldungen nach § 18 BtMG
- Erlaubnis nach Arzneimittelgesetz (AMG)
- Bei Bedarf Zulassung nach § 7 AMG in Verb. mit § 1 der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV)
- Einfuhrgenehmigung nach § 11 Abs. 1 BtMG in Verbindung mit der Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung (BtMAHV) für jede Einzellieferung
- Einfuhr über eine vom Bundesfinanzministerium bestimmte Zollstelle (zutreffend bei Einfuhr aus Drittland)
- Einfuhranzeige nach § 6 BtMAHV unverzüglich nach Einfuhr
- Gebühren nach der Besonderen Gebührenverordnung BMG (BMGBGebV)

Da medizinisches, verschreibungsfähiges Cannabis zur arzneilichen Anwendung nach Deutschland eingeführt wird, ist neben dem Betäubungsmittelrecht auch das Arzneimittelrecht unbedingt zu beachten. Erforderliche Erlaubnisse nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) sind bei den Landesbehörden zu beantragen. Das Verzeichnis der für den Vollzug des AMG zuständigen Behörden, Stellen und Sachverständigen gibt Aufschluss darüber, welche Landesbehörde zuständig ist (Bundesministerium für Gesundheit 2020). Ansprechpartner sind auf der Homepage der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) genannt (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten 2020).

5.1.3 Organisatorische Abwicklung

Wenn alle erforderlichen betäubungsmittel- und arzneimittelrechtlichen Erlaubnisse und Genehmigungen vorliegen, darf das medizinische Cannabis nur über eine vom Bundesfinanzministerium bestimmte **Zollstelle** eingeführt werden (§ 4 BtMAHV). Diese Zollstellen sind auf der Homepage des BfArM benannt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2020). Die Betäubungsmittel müssen bei der Zollstelle unter Vorlage einer Ausfertigung der Einfuhrgenehmigung nach § 3 BtMAHV angemeldet werden. Denn nach § 21 BtMG wirken die Zollstellen unter anderem bei der Überwachung der Einfuhr von Betäubungsmitteln mit. Die Zollstellen können verlangen, sich die Waren vorführen zu lassen. Einzig bei einer Einfuhr aus einem Mitgliedstaat der Europäischen Union (EU) entfällt die zollamtliche Überwachung. Die gewerbsmäßige Beförderung der Betäubungsmittel zwischen befugten Teilnehmern am legalen Betäubungsmittelverkehr kann von Unternehmen übernommen werden, welche selbst nicht über eine betäubungsmittelrechtli-

che Erlaubnis verfügen. Hierfür ist im Betäubungsmittelgesetz eine Ausnahme geschaffen (§ 4 Abs. 1 Nr. 5 Buchstabe a) BtMG). Dennoch muss die Auswahl des Beförderers von Betäubungsmitteln besonders sorgfältig getroffen werden, um zu jedem Zeitpunkt jegliche Abzweigung zu vermeiden.

Zusammenfassend sind in Form einer **Checkliste** in ▣ Tab. 5.1 die wichtigsten Punkte zusammengefasst, die bei der Einfuhr von medizinischem Cannabis zu beachten sind.

Verstöße gegen Verbote und Beschränkungen des Betäubungsmittelgesetzes kann das BfArM als Ordnungswidrigkeit ahnden. Hierfür bilden § 32 Betäubungsmittelgesetz und hinsichtlich der Einfuhr von Betäubungsmitteln § 16 Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung die Grundlagen. So stellt beispielsweise eine Einfuhr ohne gültige Einfuhrgenehmigung sowie das unvollständige Ausfüllen einer Einfuhranzeige jeweils eine Ordnungswidrigkeit dar. Hingegen erfüllt die Einfuhr von Betäubungsmitteln ohne die erforderliche Erlaubnis nach § 3 BtMG einen Straftatbestand (§ 29 Abs. 1 Nr. 1 BtMG).

Literatur

- AMG. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
 AMRadV. Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel
 BtMAHV. Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung (BtMAHV)
 BtMG. Betäubungsmittelgesetz (BtMG)
 BMGBGebV. Besondere Gebührenverordnung BMG
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Sicherungsrichtlinien. https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/Sicherungsrichtlinien/_node.html (Zugriff: 14.12.2020)

7

Medizinische Einsatzgebiete und ihre Evidenz

7.1	Allgemeines zur Dosierung und Dosisfindung	125
7.2	Chronischer Schmerz	128
7.3	Übelkeit, Erbrechen, Appetitstimulation	137
7.4	Gastroenterologische Erkrankungen	141
7.5	Neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen	150
7.6	Ophthalmologische Erkrankungen	157
7.7	Psychische Störungen	159
7.8	Hauterkrankungen	181

7.1 Allgemeines zur Dosierung und Dosisfindung

Prof. Dr. Kirsten R. Müller-Vahl

Unabhängig von der Indikation und dem gewählten cannabisbasierten Arzneimittel soll die Behandlung stets langsam einschleichend erfolgen, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren. Da cannabisbasierte Arzneimittel mehrheitlich zur Behandlung chronischer Erkrankungen eingesetzt werden, hat nicht der besonders schnelle Wirkeintritt oberste Priorität, sondern eine möglichst gute Verträglichkeit. Wird ein rascher Wirkeintritt angestrebt, sollte ebenfalls zunächst mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Anschließend kann eine schnellere Dosissteigerung versucht werden.

Das langsame Eindosieren cannabisbasierter Arzneimittel vermindert nicht nur Anzahl, Häufigkeit und Schwere fast aller Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten von Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit (● Abb. 7.1), sondern verhindert auch frühzeitige und vor allem vermeidbare Behandlungsabbrüche

infolge von unerwünschten Wirkungen (MacCallum und Russo 2018). Insbesondere für psychotrope Effekte – und am stärksten für kognitive Beeinträchtigungen – tritt bei regelmäßiger Einnahme eine Toleranzentwicklung auf (Orsolini, Chiappini et al. 2019).

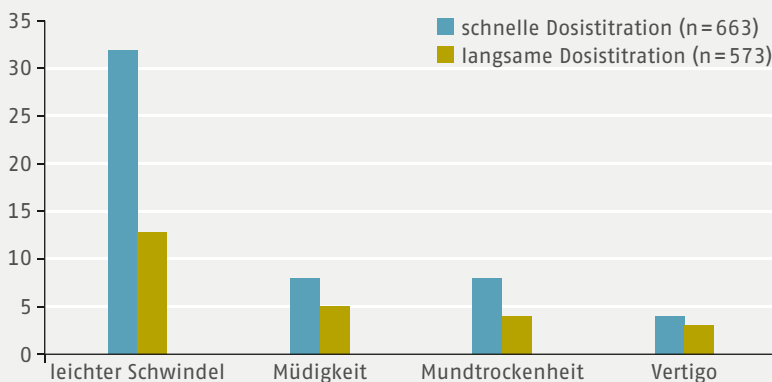
Start low, go slow – but go!

Mit diesem Leitsatz kann die Dosierung aller cannabisbasierten Arzneimittel zusammengefasst werden; unabhängig von Indikation, Substanz und Art der Anwendung.

7.1.1 Beginn der Behandlung

Bei der Behandlung mit cannabisbasierten Arzneimitteln richtet sich die Dosierung primär nach dem THC-Gehalt, da nach derzeitigem Kenntnisstand die überwiegende Mehrzahl der Nebenwirkungen cannabisbasierter Arzneimittel auf THC zurückzuführen ist. Demgegenüber gilt CBD – selbst als Hochdosistherapie von mehreren Hundert oder gar über 1000 mg/Tag – als überaus gut verträglich. Allerdings liegen für eine

7



● **Abb. 7.1** Vergleich der Nebenwirkungen (> 3%) von Nabiximols bei MS-Patienten mit schneller Dosistitration und höherer Dosis (blau) bzw. langsamer Dosistitration und einer Höchstdosis von 32,4 mg THC und 30 mg CBD (ocker; MacCallum und Russo 2018)

Hochdosistherapie mit reinem CBD bei Erwachsenen bis heute kaum Daten vor. Nach den aktuell verfügbaren Studien war CBD aber stets gut verträglich. Oft traten überhaupt keine Nebenwirkungen auf. Bei gesunden Probanden wurden Einzeldosen bis zu 6000 mg CBD und wiederholte Gaben bis zu 1500 mg/Tag gut vertragen (Taylor, Gidal et al. 2018). Häufigste Nebenwirkungen waren Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit. Alle Nebenwirkungen wurden als gering oder moderat eingestuft (Larsen und Shahinas 2020).

Bei einer Behandlung mit oralen THC-haltigen cannabisbasierten Arzneimitteln kann die Einmalgabe von 2,5 mg THC/Tag als gute Orientierung für eine angemessene Anfangsdosis gelten. Dies entspricht auch in etwa der THC-Menge in einem Hub des Cannabisextrakts Nabiximols (Sativex®), der pro Sprühstoß 2,7 mg THC enthält. Ob die klinisch erforderliche Dosis an THC durch die Applikation eines wasserlöslichen Extrakts mit neuartiger Nanotechnologie, d. h. mit sehr kleiner Partikelgröße und dadurch verbesserter oraler Aufnahme, verringert werden kann, muss zunächst in unabhängigen Studien überprüft werden.

Bei einer Behandlung mit Medizinalcannabisblüten gelten 25–50 mg Cannabis pro Tag als Einmaldosis – unabhängig vom THC-Gehalt – als sinnvolle Anfangsdosis (Müller-Vahl und Grotenhermen 2020).

7.1.1.1 Besonders vorsichtiger Behandlungsbeginn

Für Patienten, bei denen das Nebenwirkungsrisiko als hoch eingeschätzt wird, sollte ein vorsichtigerer Behandlungsbeginn mit einer Anfangsdosis von 0,5–1,5 mg THC/Tag gewählt werden. Dies ist allerdings nicht mit allen derzeit verschreibungsfähigen Fertigarzneimitteln möglich. Für Nabiximols (Sativex®) beträgt die kleinste Doseinheit 2,7 mg THC/Sprühstoß. Nabilon (Canemes®) steht in Kapseln zu je 1 mg zur Verfügung, was hinsichtlich der Wirksamkeit ca. 7–8 mg THC entspricht.

Das Nebenwirkungsrisiko kann aus unterschiedlichen Gründen erhöht sein:

- **Alter:**
 - Ältere Patienten reagieren – wie auch bei anderen zentral-nervös wirkenden Arzneimitteln – oft empfindlicher auf cannabisbasierte Arzneimittel.
 - Erfolgt eine Behandlung von Kindern, sollte – auch wegen der nur geringen Datenbasis – stets mit einer sehr niedrigen Anfangsdosis begonnen werden.
- **Polypharmazie:**
 - Erfolgt zusätzlich eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln, sollte auf mögliche Wechselwirkungen geachtet werden.

- Von klinischer Relevanz sind insbesondere pharmakodynamische Wechselwirkungen mit THC etwa infolge einer Zunahme von Schwindel, Müdigkeit oder Benommenheit. Theoretisch können cannabisbasierte Arzneimittel mit allen Arzneimitteln kombiniert werden (MacCallum und Russo 2018).

■ Indikation:

- Auch wenn die Dosierung primär unabhängig von der Indikation erfolgt, sollte die Behandlung bei Erkrankungen, die bereits mit Symptomen einhergehen, die typischerweise auch als unerwünschte Wirkungen einer cannabisbasierten Behandlung auftreten können, besonders vorsichtig eingeleitet werden.

■ Keine Vorerfahrung mit Cannabis:

- Bei Patienten, die nie zuvor Cannabis eingenommen haben, sollte die Behandlung ebenfalls langsamer eindosiert werden.

Exkurs

Für Schmerzpatienten mit bestehender Opioidtherapie wurde von einer Expertengruppe empfohlen, eine zusätzliche cannabisbasierte Behandlung mit dem Ziel der Opioidreduktion zunächst mit einem CBD-dominanten Cannabisextrakt einzuleiten (Anfangsdosis: 5–20 mg CBD/Tag) und nur bei unzureichender Wirkung THC hinzuzufügen (Anfangsdosis: 0,5–3 mg THC/Tag; Sihota, Smith et al. 2020).

7.1.1.2 Behandlungsbeginn bei vorheriger Cannabiseinnahme

Erfolgte bereits vor der Erstverschreibung eines cannabisbasierten Arzneimittels eine Selbsttherapie mit Cannabis, dann sollten die Erfahrungen des Patienten in jedem Fall in die Behandlung einbezogen werden. Erfragt werden sollten hierbei:

- Dauer der Selbsttherapie,
- Art der Einnahme,
- übliche Dosis,
- Anzahl der Einnahmen pro Tag,
- positive Effekte und
- Nebenwirkungen

Der THC-Gehalt des eingenommenen Straßencannabis ist der Mehrzahl der Patienten nicht bekannt. Wegen des meist höheren THC-Gehalts und der größeren Reinheit von Apothekencannabis sollte die Anfangsdosis bei Umstellung von Straßen- auf Apothekencannabis zunächst reduziert und danach ggf. wieder gesteigert werden.

Fallbeispiel

Gibt ein Patient an, bisher 1,0 g Straßencannabis pro Tag eingenommen zu haben, dann könnte die Therapie beispielsweise mit einer Cannabisblüte mittleren bis hohen THC-Gehalts (ca. 15–22 % THC) und einer Dosis von zunächst 0,5 g/Tag starten. Bei der Umstellung auf einen oralen Cannabisextrakt könnte mit einer THC-Dosis von 5,0–10,0 mg/Tag begonnen und die Dosis nachfolgend ggf. gesteigert werden.

Die meisten Patienten, die über lange Zeit eine Selbsttherapie mit Straßencannabis ohne ärztliche Begleitung durchgeführt haben, nehmen über die Jahre hinweg eine Dosissteigerung vor und entwickeln dadurch eine zunehmende Toleranz. Bei Einleitung einer ärztlich überwachten und verordneten Behandlung mit Apothekencannabis ist dann regelhaft eine höhere Dosis notwendig als bei Neueinstellungen.

7.1.2 Art der Anwendung

Für die Dosierung ist auch die Art der Anwendung relevant. Neben seltenen Anwendungen (topisch, rektal als Suppositorium) erfolgt die Behandlung mehrheitlich oral als Mundspray, Öl und Kapsel oder inhalativ (► Kap. 13.1). Einzelne Patienten erreichen das beste Behandlungsergebnis durch eine kombinierte orale und inhalative Einnahme. Es empfiehlt sich aber, die Therapie zunächst mit nur einer Darreichungsform zu beginnen. Ausführliche Informationen zu den verschiedenen Applikationswegen und Darreichungsformen sowie zu daraus resultierenden Unterschieden in der Pharmakokinetik sind in ► Kap. 13.1 zu finden.

- **CAVE Bei Umstellung von einer oralen auf eine inhalative Behandlung oder umgekehrt muss wegen der unterschiedlichen Pharmakokinetik die Dosis bezogen auf den THC-Gehalt angepasst werden. Allgemeingültige Umrechnungen können nicht angegeben werden.**

7.1.3 Dosistitration

Die Dosissteigerung erfolgt langsam und stets individuell nach Verträglichkeit, ohne dass ein allgemein gültiges Schema angegeben werden kann. Bei oraler Einnahme bedeutet eine langsame Dosissteigerung die Erhöhung um 1–2 mg THC ein- bis zweimal pro Woche (Sihota, Smith et al. 2020). Bei Patienten ohne erhöhtes Nebenwirkungsrisiko wird eine Dosissteigerung um 2,5 mg THC alle 3 (bzw. alle 2–5) Tage meist gut vertragen.

In der Fachinformation für Nabiximols (Sativex[®]) wird lediglich für die ersten beiden Dosissteigerungen ein Intervall von 2 Tagen empfohlen und anschließend eine tägliche Steigerung um 1 Hub entsprechend 2,7 mg THC.

Eine Tageshöchstdosis ist naturgemäß nur für die zugelassenen Fertigarzneimittel Nabiximols (Sativex[®]) mit 32,4 mg THC (entsprechend 12 Hüben) und das CBD-Präparat Epidyolex[®] (20 mg bzw. 25 mg CBD/kg KG) festgelegt. Für das THC-Analogen Nabilon (Canemes[®]) wird empfohlen, eine Dosis von 6 mg/Tag (entsprechend etwa 42–48 mg THC) verteilt auf 3 Einnahmen nicht zu überschreiten.

Nach allgemeinen Erfahrungen liegen die Tagesdosierungen von THC-haltigen Arzneimitteln oft zwischen 15 und 20 mg THC/Tag (MacCallum und Russo 2018). Sie können im Einzelfall aber deutlich schwanken und – besonders bei älteren Patienten – bei lediglich 2,5–5 mg THC/Tag (oder auch darunter) bzw. bei klinischer Notwendigkeit und entsprechender Verträglichkeit auch bei 40 oder 50 mg/Tag (oder darüber) liegen (Müller-Vahl und Grotenhermen 2020).

Exkurs

Eine akute tödliche Dosis für Cannabis beim Menschen ist nicht bekannt. Nach Berechnungen des US-amerikanischen National Institute of Drug Abuse (NIDA) würde theoretisch die Einnahme von ca. 750 kg Cannabis innerhalb von 15 Minuten zum Tode führen (Young 1988). Dies verdeutlicht die große therapeutische Breite cannabisbasierter Arzneimittel.

Da die Wirkung bei inhalativer Einnahme im Gegensatz zur oralen Aufnahme sehr rasch, d.h. innerhalb weniger Minuten eintritt und das Wirkmaximum oft bereits nach 15 Minuten erreicht wird, kann bei inhalativer Einnahme die Dosis ggf. rascher auftitriert werden, indem die Wirkung und Verträglichkeit nach jeder einzelnen Inhalation beurteilt und die Dosis dann alle 15–30 Minuten um eine Inhalation gesteigert wird, bis die gewünschte Wirkung eintritt. Übliche Tagesdosierungen bei inhalativer Applikation von Cannabisblüten liegen zwischen 0,5 und 1 g. Im Allgemeinen sinkt die Tagesdosis mit steigendem THC-Gehalt. Je nach Indikation und individueller Verträglichkeit können auch sehr geringe Tagesdosen von unter 0,05 g wirksam sein. In Einzelfällen liegt die Dosis aber auch deutlich höher. Mehrheitlich werden maximale Tagesdosen von bis zu etwa 5 g Cannabis als medizinisch sinnvoll angesehen (MacCallum und Russo 2018; Müller-Vahl und Grotenhermen 2020).

- **CAVE** Erfolgt eine Behandlung mit einem CBD-dominanten Extrakt oder CBD-dominanten Blüten, sollte bei einer CBD-Hochdosistherapie von mehreren Hundert oder 1000 mg CBD/Tag die gleichzeitig eingenommene Gesamttagesdosis an THC beachtet werden, die je nach THC-Gehalt dann ebenfalls im (oberen) therapeutischen Bereich liegen kann.

7.1.4 Applikationshäufigkeit und tageszeitliche Verteilung

Auch die Anzahl der Einnahmen und die tageszeitliche Verteilung folgen keinem festgelegten Schema, sondern sind stets individuell. Dabei spielt die Anwendungsart mit der unterschiedlichen Wirkdauer ebenso eine Rolle wie die Indikation. Soll eine Behandlung sehr vorsichtig eingeleitet werden, empfiehlt sich eine Einmalgabe am Abend, sodass mögliche Nebenwirkungen ggf. verschlafen werden können. Anschließend kann entweder zunächst die abendliche Dosis weiter gesteigert oder eine zweite Tagesdosis am Morgen eingeführt werden. Bestimmte Indikationen (wie etwa einschließende Spastiken oder Durchbruchschmerzen) können eine Bedarfsbehandlung erforderlich machen.

Tipp

Am besten kann die Wirkung eingeschätzt werden, wenn eine morgendliche Dosis über mehrere Tage langsam bis zum Wirkeintritt gesteigert wird. In Abhängigkeit von Wirkung und Wirkdauer kann dann in einem zweiten Schritt die tageszeitliche Verteilung und die Anzahl der Applikationen ermittelt werden.

Literatur

- Larsen C, Shahinas J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J Clin Med Res.* 2020;12(3):129–41. doi:10.14740/jocmr4090
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12–9. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004
- Müller-Vahl KR, Grotenhermen F. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. 1. Aufl. Medizinisch wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin. 2020
- Orsolini L, Chiappini S et al. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina.* 2019;55(9):525. doi:10.3390/medicina55090525
- Sihota A, Smith BK et al. Consensus-based recommendations for titrating cannabinoids and tapering opioids for chronic pain control. *Int J Clin Pract.* 2020:e13871. doi:10.1111/ijcp.13871

Taylor L, Gidal B 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):1053–67. doi:10.1007/s40263-018-0578-5

Young FL. In the Matter of Marijuana Rescheduling Petition. US Dept of Justice, Drug Enforcement Agency Docket 86-22. 1988:88

7.2 Chronischer Schmerz

Prof. Dr. Matthias Karst

7.2.1 Präklinische Erkenntnisse

Elektrophysiologische, neurochemische und Verhaltensexperimente an Tieren konnten überzeugend zeigen, dass eine Aktivierung der beiden Cannabinoidrezeptortypen die nozizeptive Transmission bremst (Karst, Wippermann et al. 2010; Lötsch, Weyer-Menkhoff et al. 2018). Die Rekrutierung von CB1-Rezeptoren im ZNS ist hierfür keine zwingende Voraussetzung (Agarwal, Pacher et al. 2007).

Unter inflammatorischen Bedingungen ist auch die auf C-Fasern und Microglia hochregulierte CB2-Rezeptor-Aktivität an diesem Vorgang beteiligt (Wotherpoon, Fox et al. 2005; Jhaveri, Sagar et al. 2007), worüber u. a. auch Entzündungsvorgänge aktiv beendet werden (Zurier und Burstein 2016). Interessanterweise finden sich CB2-Rezeptoren auch auf den Keratinozyten der Epidermis. Ihre Aktivierung führt über die Produktion und Ausschüttung von Beta-Endorphin zu einer Analgesie noxischer Temperaturreize, ein Effekt, der durch Naloxon blockiert werden kann (Ibrahim, Porreca et al. 2005).

Die durch CB1-Rezeptoren vermittelte Schmerzbeeinflussung im ZNS wird über die Aktivierung von Schmerzhemmbahnen, die Reduktion der zentralen Stressantwort und die Initiierung antihyperalgetischer Mechanismen (long-term depression, LTD) gesteuert (Abb. 7.2).

Die kontextabhängige Schmerzlinderung (Placeboeffekt) wird vor allem über die Aktivierung des Endorphin- und des Endocannabinoidsystems (ECS) vermittelt (Hohmann, Suplita et al. 2005; Carlino und Benedetti 2016). Dabei kommt es individuell zu unterschiedlicher Gewichtung des jeweils aktivierten Systems (Carlino und Benedetti 2016), was auch Folge einer pharmakologischen Konditionierung sein kann: Wurden in der Vergangenheit vornehmlich Opiode zur Schmerzlinderung eingesetzt, kann das Endorphinsystem überwiegen; wurden vornehmlich Cyclooxygenaseinhibitoren (z. B. Ibuprofen) genutzt, steht das ECS im Vordergrund (Carlino und Benedetti 2016).

14 Herstellung cannabinoidhaltiger Arzneimittel in der Apotheke

14.1	Rechtliche Rahmenbedingungen	341
14.2	Herstelldokumentation	343
14.3	Ausgangsstoffprüfung	344
14.4	Verfügbare Ausgangsstoffe und Bezugsquellen	347
14.5	Ausgangsstoffprüfung von Cannabisblüten, Cannabisextrakten und Cannabinoiden	356
14.6	Rezepturherstellung	382
14.7	Defekturherstellung	415
14.8	Taxation	429

Rezeptur- und Defekturarzneimittel werden in der Apotheke für die spezifischen Bedürfnisse einzelner Patienten hergestellt und dienen dazu, Versorgungslücken zu schließen, die durch industriell hergestellte Fertigarzneimittel nicht abgedeckt sind. Da nur wenige zugelassene, cannabinoidhaltige Fertigarzneimittel (► Kap. 15.1.5) existieren, ist die offizinelle Herstellung die tragende Säule der Patientenversorgung mit qualitätsgesicherten Cannabiszubereitungen. Wie sich aus einer Sonderbeilage zur GKV-Arzneimittel-Schnellinformation (GAmSi 2021) ergibt, handelte es sich im ersten Halbjahr 2021 bei 78% aller in Deutschland belieferten Cannabisverordnungen um Arzneimittel, die für den jeweiligen Patienten individuell in der Apotheke hergestellt wurden. Nicht zuletzt angesichts dessen sollen in diesem Kapitel die rechtlichen und pharmazeutisch-fachlichen Rahmenbedingungen für die Herstellung von cannabis- und cannabinoidhaltigen Rezeptur- bzw. Defekturarzneimitteln ausführlich dargestellt werden.

14.1 Rechtliche Rahmenbedingungen

Dr. Andreas S. Ziegler

Während das Arzneimittelgesetz (AMG) Apotheken grundsätzlich ermächtigt, im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs Arzneimittel herzustellen, definiert die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) die dafür geltenden konkreten rechtlichen Rahmenbedingungen. ◉ Abb. 14.1 gibt einen Überblick über entsprechende Möglichkeiten und einschlägige Rechtsgrundlagen.

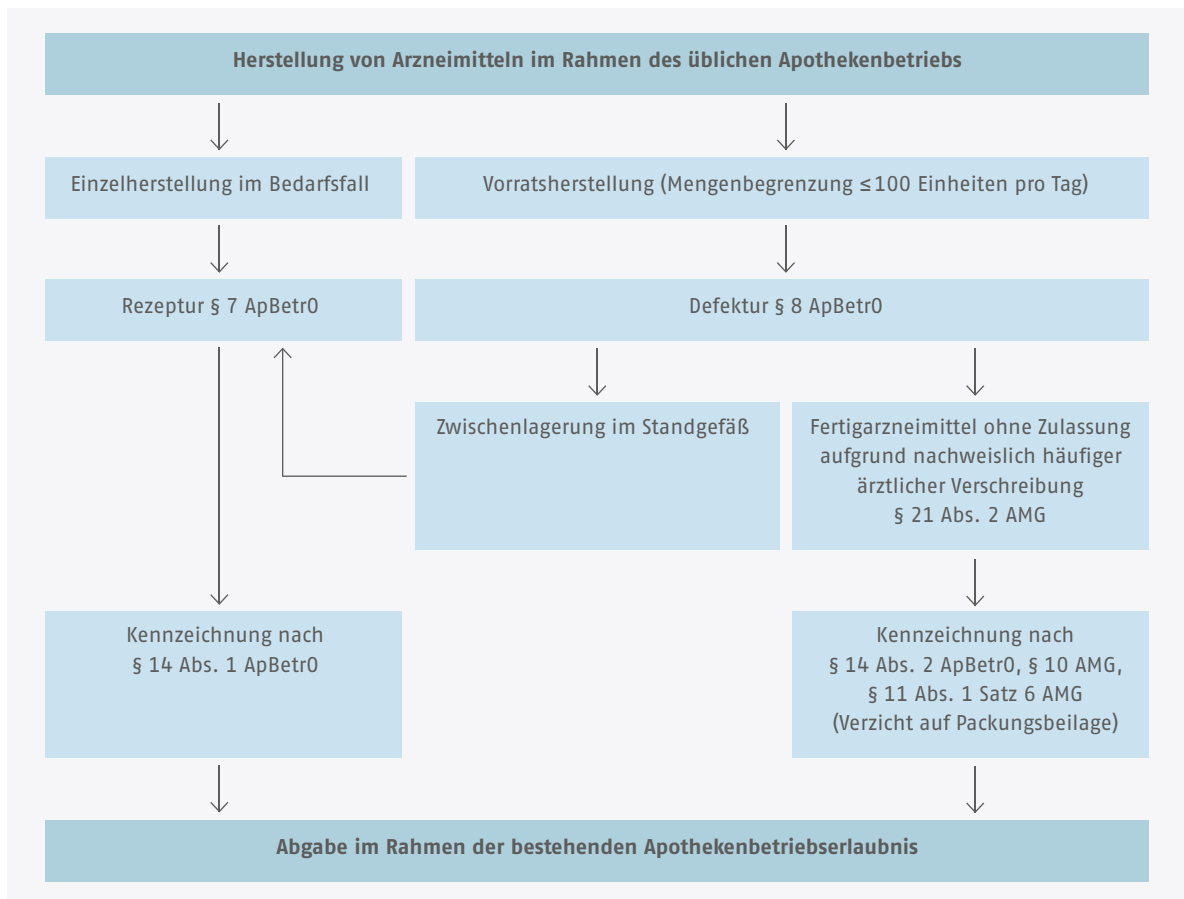
14.1.1 Rezepturarzneimittel

Die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) definiert Rezepturarzneimittel in § 1a Abs. 8 als Arzneimittel, die in der Apotheke im Einzelfall aufgrund einer Verschreibung oder sonstigen Anforderung einer einzelnen Person und nicht im Voraus hergestellt werden. Rezepturarzneimittel zur Humananwendung sind gem. § 21 AMG grundsätzlich nicht zulassungspflichtig, da sich die Zulassungspflicht nur auf Fertigarzneimittel bezieht. Wesentliches Merkmal der Rezeptur in Abgrenzung zum Fertigarzneimittel ist aber die patientenindividuelle Herstellung nach Eingang der Anforderung.

■ **DEFINITION** Rezepturarzneimittel sind Arzneimittel, die in der Apotheke im Einzelfall aufgrund einer Verschreibung oder auf sonstige Anforderung einer einzelnen Person und nicht im Voraus hergestellt werden.

14.1.2 Defekturarzneimittel

Ein Defekturarzneimittel ist gemäß § 1a Abs. 9 ApBetrO ein Arzneimittel, das im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im Voraus und an einem Tag in bis zu 100 abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge hergestellt wird. Da die Regelungen zur Herstellung von Defekturarzneimitteln in § 8 ApBetrO aber nur Anwendung finden, wenn auch tatsächlich Defekturarzneimittel hergestellt werden, ist es wichtig, zwischen der Herstellung von Defekturarzneimitteln und der Herstellung von mehreren patientenindividuell bestimmten Rezepturarzneimitteln (ggf. auch in einem Ansatz) zu unterscheiden. Während im ersten Fall die Herstellung im Voraus, d.h. vor der tatsächlichen Anforderung des Arzneimittels für einen noch nicht näher bestimmten Patienten erfolgt, sind im zweiten Fall die Empfänger der Arzneimittel zum Zeitpunkt der Herstellung bereits bekannt.



◉ **Abb. 14.1** Rechtsgrundlagen für die Arzneimittelherstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs

■ **DEFINITION** Defekturarzneimittel sind Arzneimittel, die im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs im Voraus an einem Tag in bis zu hundert abgabefertigen Packungen oder in einer diesen entsprechenden Menge hergestellt werden.

14.1.2.1 Fertigarzneimittel nach der Hunderterregel

Fertigarzneimittel sind nach § 21 AMG grundsätzlich zulassungspflichtig. Unter bestimmten Voraussetzungen können sie jedoch nach § 21 Abs. 2 AMG von der Zulassungspflicht ausgenommen sein. Bei Defekturarzneimitteln ist insbesondere § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG relevant. Demnach bedürfen Arzneimittel keiner Zulassung, wenn sie zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind und aufgrund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in einer Menge bis zu hundert abgabefertigen Packungen an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden und zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis bestimmt sind. Diese Ausnahmeregelung ist exakt auf die in § 1a Abs. 9 ApBetrO definierte Defekturherstellung (► Kap. 14.7) in der Apo-

theke zugeschnitten, sodass Defekturarzneimittel grundsätzlich von der Zulassungspflicht ausgenommen sind.

14.1.2.2 Bulkware als Zwischen- oder Endprodukt

Wie aus ◉ Abb. 14.1 hervorgeht, gelten als Defekturen auch Nicht-Fertigarzneimittel, die in einer vergleichbaren Menge als Zwischen- oder Endprodukt für eine spätere Weiterverarbeitung oder zum Abfüllen/Abpacken im Voraus hergestellt werden. Sie können als Ausgangsstoffe zur Herstellung von Rezeptur- oder anderen Defekturarzneimitteln dienen. Auch in diesem Fall gilt grundsätzlich eine mengenmäßige Beschränkung, wobei es nicht immer einfach ist, das Äquivalent zu einhundert abgabefertigen Packungen festzulegen. Wird beispielsweise als Bulkware vorrätig gehaltene ölige Dronabinol-Lösung (NRF 22.8.) je nach Verordnung in 10-, 15- und 20-ml-Braunglasflaschen abgefüllt und abgegeben, so stellt sich die Frage, welche Gebindegröße bei der Berechnung der Chargenobergrenze zugrunde zu legen ist. Auch wenn der Bulk zu einem späteren Zeitpunkt weiterverarbeitet oder als Rezeptur abgefüllt wird, ist das zwischengelagerte Produkt als fertige Defektur anzusehen und unterliegt damit der Prüfpflicht gem. § 8 ApBetrO (► Kap. 14.7).

Literatur

AMG. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
ApBetrO. Verordnung über den Betrieb von Apotheken
(Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO)
GAMSi. Sonderbeilage GKV-Arzneimittel-Schnellinformation
für Deutschland nach § 84 Abs. 5 SGB V. Spitzenverband
Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband). 2021

14.2 Herstdokumentation

Die Vorgaben der Apothekenbetriebsordnung für die Herstellung von Rezeptur- bzw. Defekturarzneimittel in der Apotheke sind relativ detailliert und enthalten vor allem Minimalkriterien, die von der jeweiligen Dokumentation erfüllt werden müssen. Bei der Art und Weise (elektronisch oder auf Papier, individuelle Erstellung oder Bezugnahme auf Masterdokumente), wie diese Kriterien zu erfüllen sind, bleibt den Apotheken jedoch ein gewisser Gestaltungsspielraum, der nachfolgend erläutert wird. Wie die Protokolle zur Ausgangsstoffprüfung (► Kap. 14.3) sind auch alle Herstellungs-dokumente gem. § 22 ApBetrO mindestens bis ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums aufzubewahren, jedoch nicht weniger als fünf Jahre.

14.2.1 Herstellungsanweisung

Laut Apothekenbetriebsordnung müssen alle Rezepturarzneimittel grundsätzlich nach schriftlich fixierten und von einem Apotheker (oder einer vertretungsberechtigten Person) unterschriebenen Herstellungsvorschriften angefertigt werden (► Tab. 14.1). Dem Verordnungstext zufolge muss die Herstellungsvorschrift bei Rezepturarzneimitteln mindestens allgemeine Festlegungen zur Herstellung (Herstellungstechnik, Ausrüstungsgegenstände, Inprozesskontrollen) der jeweiligen Darreichungsform treffen sowie zur Primärverpackung bzw. Kennzeichnung und zur Vorbereitung des Arbeitsplatzes. Je nachdem wie viele verschiedene Darreichungsformen in der jeweiligen Apotheke hergestellt werden, variiert der Aufwand für die einzelne Apotheke, da für jede Darreichungsform eine eigene Herstellungsanweisung erforderlich ist. Mitunter können für eine Darreichungsform sogar mehrere Herstellungsanweisungen notwendig werden, etwa wenn Lösungen mit oder ohne Anwendung von Wärme hergestellt werden. Dank dem Einzug moderner Rezepturdokumentationssoftware (wie z. B. dem Dr. Lennartz Laborprogramm für Apotheken) gehört es in den meisten Apotheken mittlerweile aber zum Standard, dass nicht eine Herstellungsanweisung pro Darreichungsform erstellt wird, sondern tatsächlich für jede einzelne Formulierung, was aus pharmazeutischer Sicht absolut zu begrüßen und für Defekturarzneimittel – abweichend von den einschlägigen Rezepturvorschriften – ohnehin gefordert ist (► Tab. 14.1).

► **Tab. 14.1** Pflichtangaben in Herstellungsanweisungen nach ApBetrO

Rezeptur (§ 7 ApBetrO, Abs. 1a)	Defektur (§ 8 ApBetrO, Abs. 1)
Herstellungstechnik, zu verwendende Ausrüstungsgegenstände, Vorbereitung des Arbeitsplatzes	
Inprozesskontrollen	
Verpackungsmaterialien und Kennzeichnung	
Vorbereitung des Arbeitsplatzes	
Freigabe	
Plausibilitätsprüfung (§ 7 Abs. 1b ApBetrO; ► Kap. 14.6.2)	Ausgangsstoffe
	Maßnahmen, um Kreuzkontaminationen und Verwechslungen zu vermeiden
	Lagerungsbedingungen und Vorsichtsmaßnahmen (soweit erforderlich)

- **CAVE** Die bei Rezepturen prinzipiell zulässige, allgemeine, nur darreichungsformbezogene Herstellungsanweisung ist bei Defekturarzneimitteln nicht ausreichend. Vielmehr sind qualitative und quantitative Zusammensetzung obligatorischer Bestandteil der vorgeschriebenen, formulierungsspezifischen Herstellungsanweisung.

Allerdings sieht die Apothekenbetriebsordnung bezüglich der Herstellungsanweisungen auch eine erhebliche Erleichterung vor. Im Gegensatz zu Plausibilitätsprüfung und Herstellungsprotokoll müssen Herstellungsanweisungen nicht zwangsläufig von Grund auf in der Apotheke selbst erstellt werden. Vielmehr gibt es die Möglichkeit, standardisierte bzw. allgemeine Herstellungsanweisungen einzusetzen. Hinsichtlich der Cannabiszubereitungen gilt dies beispielsweise für die einschlägigen NRF-Monographien.

14.2.2 Herstellungsprotokoll

Die Zubereitung des Arzneimittels gemäß Herstellungsanweisung ist von der herstellenden Person in einem Herstellungsprotokoll zu dokumentieren (► Tab. 14.2). Das Herstellungsprotokoll muss die zu Grunde liegende Herstellungsanweisung nennen. Aus ihm müssen sich alle wichtigen Arbeitsschritte rückverfolgen lassen. Insbesondere müssen die eingesetzten Ausgangsstoffe sowie ihre Einwaagen und Chargenbezeichnungen (oder Prüfnummern) festgehalten werden. Auch beim Herstellungsprotokoll sind Unterschiede zwischen Rezeptur- und Defekturarzneimitteln zu berücksichtigen (► Tab. 14.2).

▣ **Tab. 14.2** Pflichtangaben in Herstellungsprotokollen nach ApBetrO

Rezeptur (§ 7 ApBetrO, Abs. 1c)	Defektur (§ 8 ApBetrO, Abs. 2)
Art und Menge der Ausgangsstoffe und deren Chargenbezeichnungen oder Prüfnummern	
Herstellungsparameter	
Ergebnisse der Inprozesskontrollen	
Name der herstellenden Person	Unterschrift der herstellenden Person
Namen des Patienten und des verschreibenden Arztes	Herstellungsdatum und Chargenbezeichnung
Bei Tierarzneimitteln: Name des Tierhalters, Tierart sowie Name des verschreibenden Tierarztes	Gesamtausbeute und, soweit zutreffend, die Anzahl der abgeteilten Darreichungsformen
Bei Herstellung auf Kundenanforderung: dessen Namen	Verfalldatum oder das Nachtestdatum
Freigabe durch Apotheker unter Berücksichtigung der organoleptischen Prüfung	Freigabe durch Apotheker unter Berücksichtigung der analytischen Prüfung (im Prüfprotokoll dokumentiert)

14.3 Ausgangsstoffprüfung

14.3.1 Rechtliche Rahmenbedingungen und Prüfpflicht

Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen laut § 11 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qualität festgestellt ist. Grundsätzlich umfasst die Qualität eines Ausgangsstoffs dessen Identität, Gehalt und Reinheit sowie seine sonstigen chemischen, physikalischen oder biologischen Eigenschaften. Gemäß ApBetrO ist es ausreichend, zugleich aber auch unverzichtbar, in der Apotheke die Identität der Ausgangsstoffe zu prüfen; die übrigen Prüfungen können durch ein entsprechendes Prüfzertifikat des Ausgangsstoffherstellers nachgewiesen werden. Die Identitätsprüfung der Ausgangsstoffe ist zwingend vor ihrer Verwendung bei der Rezepturherstellung durchzuführen. Erst wenn die Identität einwandfrei feststeht, darf die Freigabe zur Verarbeitung erfolgen. Bei mehreren Behältnissen einer Charge (z. B. 20 Gramm Cannabisblüten werden in 4 × 5-Gramm-Behältnissen geliefert) muss jedes Behältnis separat überprüft werden. Nur so lassen sich Etikettie-

rungs- oder Abpackfehler mit hinreichender Sicherheit entdecken.

14.3.2 Ausgangsstoffe ohne Prüfzertifikat

Wie vorausgehend erläutert, wären Ausgangsstoffe ohne ein entsprechendes Prüfzertifikat grundsätzlich vollumfänglich zu prüfen (Identität, Gehalt, Reinheit, etc.). Da eine solch umfassende Prüfung im alltäglichen Apothekenbetrieb aufgrund des apparativen, personellen und zeitlichen Aufwands faktisch nicht machbar ist, ist davon auszugehen, dass Ausgangsstoffe ohne Prüfzertifikat in der Rezeptur kaum zum Einsatz kommen – verboten ist dies indes nicht. Ausgangsstoffe ohne (ausreichendes) Prüfzertifikat werden daher üblicherweise bereits bei Wareneingang zurückgewiesen. Sollte ein bestimmter Ausgangsstoff nicht bzw. nicht rechtzeitig mit Prüfzertifikat bezogen werden können, um die dringend notwendige Versorgung eines Patienten sicherzustellen, wäre es jedoch auch möglich, nicht zertifizierte Ausgangsstoffe nach vollumfänglicher Prüfung für die Rezepturherstellung einzusetzen. Die Verantwortung der Apothekeleitung für die ordnungsgemäße Qualität der Ausgangsstoffe


Gehaltsspezifikation bei Blüten und Extrakten im Rahmen der Zertifikatkontrolle

Im Allgemeinen gibt das Arzneibuch bei Drogen bzw. Extrakten absolute Grenzwerte (Mindestgehalte) für den Gehalt bestimmter Inhaltsstoffe an, deren Einhaltung durch den Hersteller im Rahmen der Zertifikatkontrolle von der Apotheke überprüft wird. Bei Cannabisblüten bzw. eingestelltem Cannabisextrakt fordert das DAB jedoch keine Mindestgehalte, sondern verlangt lediglich die Prozentgehalte (m/m) an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol auf dem Behältnis anzugeben. Die dort

deklarierten Werte dürfen dann im konkreten Einzelfall um höchstens 10 % über- oder unterschritten werden; damit ist die Droge bzw. der Extrakt „standardisiert“ und erfüllt so die gesetzliche Vorgabe des § 31 Abs. 6 SBG V, derzufolge Cannabisblüten- und Extrakte nur „in standardisierter Qualität“ verordnet werden dürfen. Im Rahmen der Zertifikatkontrolle hat die Apotheke demnach zu überprüfen, ob die konkrete Charge die jeweiligen Grenzwerte ($\pm 10\%$ vom deklarierten Soll-Gehalt)

einhält (Abb. 14.2). Schwierig wird dies im Einzelfall, wenn der deklarierte Gehalt bzw. die sich daraus ergebende Spezifikation nicht im Analysenzertifikat enthalten ist, da die Apotheke den deklarierten Gehalt dann

erst auf dem Liefergefäß nachsehen und die daraus resultierenden Gehaltsgrenzen für die Zertifikatkontrolle selbst errechnen muss.

		Freigabezertifikat - Master (DE)		Doc#: Berlin.form.0052	Rev: 13
Author: Sven Lehsing		Effective Date: 04 May 2021		Page 2 of 2	
Previous Doc#: SOP_024_A03		Vault and Status: Berlin.release			

RELEASE CERTIFICATE

Certificate of Analysis - Certificate of Compliance

Product: Medizinal Cannabisblüten Varität AURORA 22/1 DNK
Batch: B040
Expiry date: 10/2021

Parameter	Method	Specification	Result
Characteristics	DAB Cannabis flos (Characteristics)	Characteristic smell	Complies
Identity			
appearance	DAB Cannabis flos (Identity A)	Comply with n	
microscopy	DAB Cannabis flos (Identity B)	Comply with n	
thin layer chromatography	DAB Cannabis flos (Identity C), Ph.Eur. 2.2.27	Comply with n	
Purity			
Foreign material	DAB Cannabis flos, Ph.Eur. 2.8.2	Max. 2 % (m/)	
Loss on Drying	DAB Cannabis flos, Ph.Eur. 2.2.32	Max. 10 %	
Pesticides	Ph.Eur. 2.8.13	Comply with I	
Absence of heavy metals	Ph.Eur. 2.4.27		
Lead		Max. 5 ppm	
Mercury		Max. 0.1 ppm	
Cadmium		Max. 1 ppm	
Aflatoxin B1	Ph.Eur. 2.8.18		< 0.5 ppb
Microbiological purity	Ph.Eur. 2.6.31	Spezifikation ergibt sich aus deklariertem Gehalt ($\pm 10\%$)	
Total aerobic microbial count (TAMC)		(max. 50 000 cfu/g)	< 100 cfu/g
Total yeast and molds count (TYMC)		$\leq 10^2$ cfu/g	< 10 cfu/g
Bile-tolerant Gram-negative bacteria		(max. 500 cfu/g)	< 10 cfu/g
E. coli		$\leq 10^2$ cfu/g	< 10 cfu/g
Salmonella		Absent in 1 g	Absent in 1 g
Salmonella		Absent in 25 g	Absent in 25 g
Related substance	DAB Cannabis flos, Ph.Eur. 2.2.29		
Cannabinol (CBN)		$\leq 1.0\%$	< 0.1 %
Assay			
Dronabinol (THC)	DAB Cannabis flos, Ph.Eur. 2.2.29	19.8 – 24.2 %	22.8 %
Cannabidiol (CBD)			

Überprüfung des tatsächlichen Gehalts

Berlin, 06.05.2021

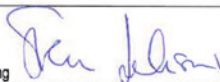

 Sven Lehsing
 Qualified Person/Sachkundige Person nach § 14 AMG

Abb. 14.2 Bei der Zertifikatkontrolle hat die Apotheke zu überprüfen, ob die konkrete Charge die jeweilige Kultivar- bzw. Extraktspezifikation des Herstellers ($\pm 10\%$) einhält.

bleibt durch das Fehlen eines entsprechenden Prüfzertifikats unberührt.

14.3.3 Ausgangsstoffe mit Prüfzertifikat

Bei Erwerb vorgeprüfter Ausgangsstoffe mit einem Prüfzertifikat muss aus der Angabe der Chargenbezeichnung, des Datums und der Ergebnisse der Prüfung ersichtlich sein, dass der Ausgangsstoff nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft worden ist und das Prüfzertifikat alle Prüfkriterien enthält, die zum Nachweis der erforderlichen Qualität notwendig sind. Außerdem soll das Prüfzertifikat bei Wirkstoffen Auskunft über die GMP-konforme Herstellung geben. Für Hilfsstoffe ist dies nicht explizit verlangt.

Damit ein Prüfzertifikat den gesetzlichen Vorgaben entspricht, sind folgende Angaben erforderlich:

- Bezeichnung des Ausgangsstoffs,
- angewandte(s) Prüfvorschrift(-verfahren),
- Chargenbezeichnung oder Herstellungsdatum,
- Hersteller,
- Prüfergebnisse und Angabe der erforderlichen Qualität (Akzeptanzkriterien),
- Datum der Prüfung,
- Name (und Funktionsbezeichnung) der für die Prüfung verantwortlichen Person,
- Angabe, ob das Prüfprotokoll von einer autorisierten Institution ausgestellt wurde, z. B. einem Betrieb mit pharmazeutischer Herstellerlaubnis.

Die auf dem Prüfzertifikat angegebenen Ergebnisse werden mit den Soll-Werten der aktuellen Arzneibuch-Monographie verglichen und müssen mit diesen übereinstimmen. Ist eine Substanz, wie beispielsweise Dronabinol oder Cannabidiol, nicht im Arzneibuch monographiert, sind andere anerkannte pharmazeutische Spezifikationen zurate zu ziehen; im konkreten Fall wären dies beispielsweise die DAC-Monographien zu Dronabinol bzw. Cannabidiol (■ Tab. 14.3). Da mittlerweile auch Cannabiskonzentrate erhältlich sind, die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln produziert werden, aufgrund des hohen THC-Gehalts (> 25 %) jedoch nicht durch die DAB-Monographie „Eingestellter Cannabisextrakt“ abgedeckt sind, kann bei derlei Ausgangsstoffen auch auf die seitens des Herstellers erarbeitete Produktspezifikation Bezug genommen und nach dieser geprüft werden. Bei der Erstellung der Produktspezifikation hat der Hersteller die Vorgaben der einschlägigen allgemeinen und darreichungsformspezifischen Monographien der Ph. Eur. zu berücksichtigen und so eine angemessene pharmazeutische Qualität sicherzustellen. Der Apotheke obliegt in diesem Fall nicht nur die Durchführung der Identitätsprüfung, sondern auch die kritische Auseinandersetzung mit der Produktspezifikation und die Beurteilung, ob sie die für eine Verarbeitung des

■ **Tab. 14.3** Bei der Zertifikatkontrolle heranzuziehende Monographien für pharmazeutische Ausgangsstoffe mit Cannabinoiden

Ausgangsstoff	Monographie
Cannabisblüten	Cannabisblüten DAB
Cannabisextrakte	Eingestellter Cannabisextrakt DAB
Dronabinol	Dronabinol DAC (D-100)
Cannabidiol	Cannabidiol DAC (C-052)
Cannabishaltige Ausgangsstoffe, die nicht von den vorgenannten Monographien abgedeckt werden	Vom Hersteller unter Berücksichtigung der einschlägigen allgemeinen und darreichungsformspezifischen Monographien der Ph. Eur. erarbeitete Produktspezifikation

Ausgangsstoffs in einem Arzneimittel erforderliche pharmazeutische Qualität gewährleistet, wofür der freigebende Apotheker letztlich die Verantwortung trägt.

Erfüllt das Prüfzertifikat all die genannten Kriterien, kann auf eine vollumfängliche Prüfung des Ausgangsstoffs verzichtet werden. Die Durchführung der Identitätsprüfung ist jedoch in jedem Fall zwingend.

14.3.4 Prüfmethoden

Existieren für den zu prüfenden Ausgangsstoff entsprechende Prüfanweisungen des Europäischen, des Deutschen oder des Homöopathischen Arzneibuchs, so ist diesen Prüfvorschriften grundsätzlich der Vorzug zu geben. Da die Identitätsprüfungen des Arzneibuchs jedoch mitunter einen zeitlichen und/oder apparativen Aufwand erfordern, der im normalen Apothekenbetrieb nicht zu leisten ist, gestattet es § 6 ApBetrO, auch Methoden und Geräte einzusetzen, die nicht im Arzneibuch beschrieben sind – vorausgesetzt, dass damit gleichwertige Ergebnisse erzielt werden. Dies gilt notwendigerweise auch für Ausgangsstoffe, die gar nicht im Arzneibuch monographiert sind, auch in diesen Fällen können bzw. müssen bei der Identitätsprüfung andere anerkannte Prüfvorschriften zugrunde gelegt werden.

Die Anwendung sog. alternativer Prüfmethoden im Rahmen der Ausgangsstoffprüfung ist demnach durch die Apothekenbetriebsordnung gesetzlich legitimiert.

Für die Durchführung alternativer Prüfmethoden empfiehlt die Bundesapothekerkammer u. a. folgende Literatur (Bundesapothekerkammer 2019):

- Deutscher Arzneimittel-Codex, hrsg. v. ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Loseblatt, Govi-Verlag, Eschborn und Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (DAC/NRF),
- Pachaly: DC-Atlas, Dünnschichtchromatographie in der Apotheke, Loseblatt, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (Koch und Pachaly 2019),
- Rohdewald/Rücker/Glombitza: Apothekengerechte Prüfvorschriften, Loseblatt, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (Rohdewald, Rücker et al. 2021).

Soweit möglich orientieren sich auch die in ►Kap. 14.5 besprochen Ausgangsstoffprüfungen für cannabinoidhaltige Ausgangsstoffe an den Prüfvorschriften dieser Werke, wenngleich auch andere als die genannten zum Einsatz kommen können, solange die Einhaltung der pharmazeutischen Qualitätsstandards dadurch gewährleistet ist (Cyran, Rotta et al. 2020).

14.3.5 Dokumentationspflicht

Die in der Apotheke durchgeführten Ausgangsstoffprüfungen sind zu dokumentieren. Ein Prüfzertifikat, auf das im Prüfprotokoll Bezug genommen wird, muss als Anlage beigefügt werden, sodass sich eine vollständige Übersicht zu allen durchgeführten Prüfungen eines Arzneimittels ergibt. Dadurch ist sichergestellt, dass etwaige Fehler bei der Herstellung bzw. Prüfung vollständig zurückverfolgt werden können. Die Aufzeichnungen sind bis mindestens ein Jahr nach Ablauf des Verfalldatums des betreffenden Arzneimittels, jedoch nicht weniger als fünf Jahre lang aufzubewahren. Nachträgliche Veränderungen oder Ergänzungen der Aufzeichnungen müssen als solche erkennbar sein. Die elektronische Dokumentation mithilfe von Software-Programmen (z. B. Dr. Lennartz Laborprogramm für Apotheken) ist ebenfalls zulässig und kann den Zeitaufwand drastisch reduzieren.

Literatur

- Bundesapothekerkammer. Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung: Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe 2019
- Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO): ApBetrO
- Cyran W, Rotta C, et al. (Hrsg.). Apothekenbetriebsordnung Kommentar. 5. Aufl. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2020
- DAC/NRF (Hrsg.). Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur Formularium (NRF). Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Eschborn
- Koch A, Pachaly P. DC-Atlas: Dünnschicht-Chromatographie in der Apotheke. 1. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2019

- Ph. Eur. Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe inkl. 3. Nachtrag, 2021: Amtliche deutsche Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- Rohdewald P, Rücker G, et al. Apothekengerechte Prüfvorschriften: Prüfung von Arzneistoffen, Chemikalien, Drogen und Zubereitungen im Apothekenlabor. 1. Aufl. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2021

14.4 Verfügbare Ausgangsstoffe und Bezugsquellen

14.4.1 Blüten

Die Gattung *Cannabis* wurde züchterisch sehr stark bearbeitet und es gibt zahlreiche Kultivare, die sich in ihren morphologischen, physiologischen, zytologischen, chemischen und ggf. weiteren Merkmalen unterscheiden. Für die unterschiedlichen Kultivare werden von ihren Anbietern willkürlich und ungeordnet Sortennamen vergeben, die jedoch nicht mit definierten, geschützten Sorten des EU-Sortenkatalogs verwechselt werden dürfen (Veit, Akkar-Schenkl et al. 2020). Neben Cannabinoiden enthält *Cannabis sativa* L. auch eine Gruppe terpen-phenolischer Verbindungen und Flavonoide, die in relevanten Mengen nur in dieser Gattung vorkommen (►Kap. 3). Bisher wurden über einhundert Cannabinoide identifiziert, von denen allerdings viele Artefakte sind. Wenngleich die phytochemischen Unterschiede verschiedener Blütenkultivare vielfältig sind und sich über das gesamte Inhaltsstoffspektrum erstrecken, erfolgt ihre Charakterisierung in der Regel über den THC- bzw. CBD-Gehalt bzw. deren Verhältnis zueinander. Die Monographie des Deutschen Arzneibuchs (DAB) unterscheidet diesbezüglich drei Produktgruppen:

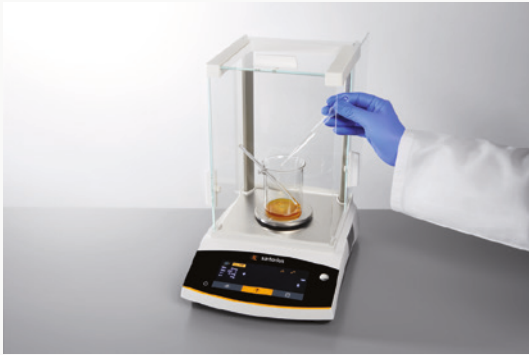
Produktgruppe	Gehalt an
I	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol \gg Cannabidiol
II	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol \approx Cannabidiol
III	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol \ll Cannabidiol

Diese recht grobe Einteilung wird der Diversität der auf dem Markt erhältlichen Sortenvielfalt jedoch nur zum Teil gerecht. Daher ist stets ein besonderes Augenmerk auf den konkreten THC- bzw. CBD-Gehalt der jeweiligen Sorte zu richten. Hier gibt es zahlreiche und fein abgestufte Unterschiede, die durchaus therapierelevant sein können und bei der Sortenauswahl durch den Verordner eine Rolle spielen. Gleiches gilt für die Zusammensetzung des die Wirksamkeit mutmaßlich modulierenden, sonstigen Inhaltstoffspektrums, bestehend

■ **Tab. 14.19** Schematischer Ablauf der Herstellung von Öliger Cannabisölharz-Lösung (modifiziert nach NRF 22.11.)



- Becherglas mit Glasstab tarieren.
- Eingestellten Cannabisextrakt 5% Dronabinol einwiegen bis das gewünschte Gewicht erreicht ist.
- Ein Mehrverbrauch von bis zu 10% lässt sich dabei in der BtM-Dokumentation ohne Weiteres als herstellungstechnisch notwendig begründen (►Kap. 16.3.3).



- $\frac{2}{3}$ der für den Ansatz benötigten Menge mittelkettiger Triglyceride zuwiegen und verrühren.
- Für einen Ansatz von 10 ml beträgt die Teilmenge ca. 3 g.



- Eingestellten Cannabisextrakt 5% Dronabinol mit den mittelkettigen Triglyceriden verrühren.
- ✓ **Inprozesskontrolle:** Die Flüssigkeit muss gelb aussehen und dickflüssig sein. Sie darf schwach trüb aussehen, Schlieren und Schwebeteilchen bzw. Partikel dürfen erkennbar sein.



- Die Lösung in ein tariertes Abgabegefäß überführen.
- Das Becherglas mit der erforderlichen Restmenge mittelkettiger Triglyceride nachspülen.
- Damit auf die Ansatzmenge ergänzen: Die Ansatzmenge für 10 ml Ölige Cannabisölharz-Lösung beträgt 9,48 g.

■ **Tab. 14.19** Schematischer Ablauf der Herstellung von Öliger Cannabisölharz-Lösung (modifiziert nach NRF 22.11.) (Fortsetzung)



- Abgabegefäß mit Dosierpumpe 0,033 ml/Hub verschließen
 - Alternativ kann das Gefäß mit einem Steckensatz verschlossen und eine 1-ml-Kolbenpipette mit Konusspitze als Dosierhilfe beigelegt werden.
 - Lösung im verschlossenen Abgabegefäß schütteln und etikettieren.
- ! Dosierpumpen 0,033 ml/Hub geben reproduzierbare Tropfen mit je 0,833 mg Dronabinol ab.
- ✓ Endprüfung: Flüssigkeit ist trüb, hell, dickflüssig. Ggf. Funktionstest der Kindersicherung.

14.6.3.5 Verarbeitung von Cannabisblüten

In den allermeisten Fällen erfolgt die Abgabe von Cannabisblüten an den Patienten unverarbeitet, d.h. die verordnete Menge wird abgewogen, in ein geeignetes Abgabegefäß abgefüllt und gekennzeichnet. Die unverarbeitete Abgabe hat sich nicht zuletzt deshalb etabliert, weil auf diese Weise am ehesten ein gleichbleibender Cannabinoidgehalt und damit eine gleichbleibende Wirksamkeit über den kompletten Anwendungszeitraum (üblicherweise einige Wochen) gewährleistet werden kann. Werden die Blüten hingegen zerkleinert, z.B. um sie in Einzeldosen abzugeben, führt dies zwangsläufig zu einer Oberflächenvergrößerung sowie zu einer Verletzung der Trichome und damit zu einer schnelleren Verflüchtigung des in ihnen enthaltenen cannabinoidhaltigen Harzes. Infolgedessen wäre im Laufe einer mehrwöchigen Anwendung mit einer deutlichen Abnahme des THC-/CBD-Gehalts und damit der Wirksamkeit zu rechnen. Zwar gibt das DAC/NRF für zerkleinerte Blüten eine Laufzeit von 6 Monaten an, was jedoch in Widerspruch zu einer Studie aus dem Jahr 2019 steht, derzufolge der THC-Gehalt bei Raumtemperatur gelagerter Cannabisblüten binnen 100 Tagen über 10 % abnimmt (Zamengo, Bettin et al. 2019). Dies entspricht auch der Rückmeldung von Patienten, die bei zerkleinerten Cannabisblüten während üblicher Anwendungszeiträume (wenige Wochen) über eine Abnahme der Wirksamkeit berichten. Um dies zu vermeiden, geben einige Ärzte explizit auf dem Rezept an, dass die Blüten „unverändert“ bzw. „unzerkleinert“ abgegeben werden sollen. Aber auch Patienten wehren sich aus den genannten Gründen häufig gegen eine Zerkleinerung der verordneten Blüten. Insofern verwundert es kaum, dass sich NRF-Rezepturen, die eine Zerkleinerung und/oder Portionierung von Cannabisblüten vorsehen, nicht wirklich durchsetzen konnten bzw. allenfalls dort zum Einsatz kommen, wo der Patient nicht in der Lage ist, die Blüten unmittelbar vor der Anwendung selbst zu zerkleinern.

Dennoch sollen die NRF-Rezepturen und ihre einzelnen Verarbeitungsschritte nachfolgend vorgestellt werden, da sie die derzeit einzigen standardisierten Herstellungsvorschriften für die verarbeitete Abgabe von Cannabisblüten darstellen. Insgesamt kennt das NRF vier Rezepturarzneimittel mit Cannabisblüten:

- Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.12.),
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Inhalation nach Verdampfung (NRF 22.13.),
- Cannabisblüten zur Teezubereitung (NRF 22.14.),
- Cannabisblüten in Einzeldosen zu 0,25 g/0,5 g/0,75 g/1 g zur Teezubereitung (NRF 22.15.).

Während die abschließende Abfüllung und Kennzeichnung darreichungsformspezifisch erfolgt, ist das Vorgehen bei der Zerkleinerung der Blüten bei allen genannten Rezepturen identisch und folgt dem in ■ Tab. 14.22 dargestellten Ablauf.

Abfüllung in Mehrdosenbehältnisse

Die Rezepturen NRF 22.12. und 22.14. werden als Bulk abgefüllt und an den Patienten abgegeben, der in diesem Fall für die Entnahme der jeweils korrekten Einzeldosis selbst verantwortlich ist (■ Tab. 14.24). Um eine möglichst genaue und reproduzierbare Dosierung des geschnittenen Blütenmaterials zu gewährleisten, sollte den Patienten unbedingt eine geeignete Dosierhilfe zur Verfügung gestellt werden. In den Monographien des NRF werden Dosierlöffel mit einem Volumen von 0,16/0,3/1,0 und 1,7 ml empfohlen. Den verschiedenen Volumina können dabei die in ■ Tab. 14.23 angegebenen Äquivalenzmassen der **geschnittenen und gesiebten Droge (Maschenweite 2000 µm)** zugeordnet werden.

Das verwendete Löffelmaterial aus Polystyrol bzw. Polypropylen ist jedoch nicht ideal, weil elektrostatische Aufladung bei geringer Luftfeuchte die Dosierung beeinträchtigt (● Abb. 14.18). Eine Alternative wären antistatische Metalllöffel, die zwar initial kostenintensiv