

## Faktenblatt: Cannabis und Cannabinoide

September 2019

### Methode/ Substanz

Cannabis wird aus der Hanfpflanze gewonnen. Da es zu den sogenannten psychoaktiven Drogen gehört, sind Anbau und Vertrieb in Deutschland grundsätzlich verboten.

In der Cannabispflanze finden sich mehr als 70 unterschiedliche Cannabinoide, die wichtigsten sind Delta- 9- Tetra- Hydrocannabinol (THC, Dronabinol), Cannabidiol (CBD), Cannabigerol, Cannabichimen. Ihre Wirkung entfalten Cannabinoide über Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wobei bisher zwei unterschiedliche Rezeptoren nachgewiesen werden konnten, die als CB1 (Zentralnervensystem) und CB2 (Immunzellen) bezeichnet werden.

Vermutlich sind die Cannabiswirkungen in Bezug auf Übelkeit, Appetitsteigerung und Beeinflussung der Stimmung eng miteinander verbunden und werden über den CB1-Rezeptor an bestimmte Nervenzellen im Gehirn vermittelt. Die individuelle Wirksamkeit ist sehr unterschiedlich.

In Deutschland können Cannabisblüten zur Inhalation oder als Teezubereitung medizinisch verwendet werden. Die verschiedenen Sorten enthalten in unterschiedlichen Mengen THC und CBD. Außerdem kann THC auch als ölige Lösung, Kapseln oder Tropfen verordnet werden (Dronabinol). CBD gibt es auch als Tropfen. Das synthetische Cannabinoid Nabilon ist für die Anwendung bei chemotherapiebedingter Übelkeit zugelassen. Es gibt ein Mundspray mit dem Wirkstoff Nabixomols (enthält THC und CBD), dieses ist bei Spastiken bei Multipler Sklerose zugelassen.

## Tumorprävention

Epidemiologisch konnte gezeigt werden, dass der erhöhte Verbrauch von Cannabis mit einer höheren Rate bestimmter Karzinome wie Gliome, Karzinome der Luftwege, Hodenkrebs und Prostatakarzinom einhergeht (Sidney 1997<sup>1</sup>, Zhang 1999<sup>2</sup>, Efid 2004<sup>3</sup>, Huang 2015<sup>4</sup>).

Cannabisraucher haben ein erhöhtes Risiko für oropharyngeale Tumoren (OR= 1,24; 95% CI: 1,06- 1,47) und ein geringeres Risiko für Zungenkarzinome (OR= 0,47; 95% CI: 0,29- 0,75). Die Risikoerhöhung gilt bei den oropharyngealen Karzinomen auch für Menschen, die niemals Tabak geraucht oder Alkohol konsumiert haben (Marks 2014)<sup>5</sup>.

Eine gepoolte Analyse zeigt, dass Cannabisrauchen das Lungenkarzinomrisiko erhöht. Raucher haben vs. Nichtrauchern einen OR von 0,96 (95% CI: 0,66- 1,38). Für Cannabisraucher, die mindestens einen Joint pro Tag rauchen, gilt ein OR von 0,88 (95% CI: 0,63- 1,24). Für diejenigen, die mindestens Joint- Jahre geraucht haben, gilt ein OR von 0,94 (95% CI: 0,67- 1,32). Für Adenokarzinome gilt ein OR von 1,73 (95% CI: 0,75- 4,00) bzw. 1,74 (95% CI: 0,85- 3,55). Für Plattenepithelkarzinome besteht keine Assoziation (Zhang 2015)<sup>6</sup>.

## Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

In vivo wurde an 9 Patienten in einer spanischen Phase- I- Studie mit therapierefraktären Glioblastom intratumoral THC appliziert. Die Anwendung wird als sicher beschrieben (Guzmán 2006)<sup>7</sup>.

Studien zur antitumoralen Wirkung in vivo liegen bisher nicht vor.

## Wirksamkeit als supportive Therapie

Ein Review zum Einsatz von Cannabis bei Tumorpatienten fasst die Evidenz folgendermaßen zusammen: Studien zu Tumorschmerzen, die meisten von geringerer oder moderater Qualität, geben eine moderate Schmerzreduktion unter der Anwendung von THC oder THC/ CBD- Kombinationen an. THC und CBD haben eine bessere antiemetische Potenz als Neuroleptika, zeigen aber keinen Vorteil

gegenüber Setronen und unterliegen Neurokinin- 1- Rezeptor- Antagonisten und Olanzapin. Dronabinol ist ineffektiv bei Tumorkachexie aber hilft bei Geschmackstörungen (Davis MP 2016)<sup>8</sup>.

In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie mit Nabilone bei Patienten mit Radiatio wegen Kopf- Hals- Tumoren konnten keine Effekte auf Lebensqualität, Schmerzen, Übelkeit, Appetitverlust, Gewicht, Stimmung und Schlaf nachgewiesen werden (Côté 2015)<sup>9</sup>.

Bei 15 Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren wurde medizinisches Marijuana (MM) zur Behandlung von Langzeitnebenwirkungen nach einer kurativen Radiotherapie in Bezug auf die Lebensqualität untersucht (Elliott 2016)<sup>10</sup>. Die mediane Zeit nach der Therapie betrug 45 Monate. Die Einnahme von Marijuana war unterschiedlich (Rauchen, orale Einnahme, Verdampfung). MM zeigte einen Nutzen in Bezug auf veränderte Wahrnehmung, Gewichtskonstanz, Depression, Schmerz, Appetit, Dysphagie, Xerostomie, Muskelkrämpfe und klebrigen Speichel.

### **Übelkeit und Erbrechen**

Ein systematisches Review fasst die Ergebnisse von mehreren systematischen Reviews zur Wirkung von Cannabinoiden bei chemotherapiebedingter Übelkeit zusammen. Es fand sich nur ein einziges systematisches Review mit guter methodischer Qualität, welches für Cannabinoide eine bessere Wirkung als Placebo und eine vergleichbare Wirkung wie der Dopamin-Rezeptor-Antagonist Prochlorperazin zeigte (Schussel 2018)<sup>11</sup>. Über die Bedeutung der Cannabinoide im Zusammenhang mit modernen antiemetischen Substanzen ist weiter keine Aussage möglich.

### **Appetitmangel/ Kachexie**

Untersuchungen zur Verbesserung eines Appetits mangels wurden überwiegend bei Patienten mit HIV- Infektion durchgeführt. In einem gemischten Kollektiv wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt (Ben Amar 2006)<sup>12</sup>.

Ein systematischer Review/ Metaanalyse (Mücke 2016)<sup>13</sup> ergab, dass bei Tumorpatienten Cannabinoide einem Placebo bzgl. der Kalorienaufnahme nicht signifikant überlegen waren. Bei der HIV- Therapie ergaben sich für Gewicht und Appetit, nicht jedoch für Übelkeit/ Erbrechen und gesundheitsbedingte Lebensqualität signifikante Unterschiede zur Placebothherapie. Für Dronabinol vs. Megestrol bei tumorbedingter

Anorexie wurde eine Überlegenheit der Megestroltherapie bezüglich der Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, gesundheitsbedingten Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. In der Therapie der HIV- bedingten Kachexie war Megestrol bezüglich der Gewichtszunahme signifikant besser als Dronabinol. Unterschiede in der Verträglichkeit und Sicherheit bestanden nicht.

Die Therapiedauer war bei den vorliegenden Studien nicht ausreichend, um Fragen zur Langzeitwirkung, -verträglichkeit und -sicherheit beantworten zu können. Aufgrund der geringen Datenmenge war den Autoren keine Empfehlung zum Einsatz von Cannabis oder Cannabinoiden möglich.

### **Schmerzen**

Ein systematischer Review/Metaanalyse (Mücke 2016)<sup>13</sup> ergab, dass bei Tumorpatienten Cannabinoide einem Placebo bzgl. einer  $\geq 30\%$ -igen Schmerzreduktion nicht signifikant überlegen waren.

In einem Review wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von *delta-9-tetrahydrocannabinol/ cannabidiol (THC:CBD – Sativex®)* bei erwachsenen kanadischen Patienten mit chronischen Nicht-Tumorschmerzen oder neuropathischen Schmerzen untersucht. THC: CBD- Buccal- Spray scheint mit einer Reduktion der Schmerzwahrnehmung assoziiert zu sein und wird kurzzeitig gut toleriert. Es bleibt jedoch unklar, ob ein anhaltender Vorteil bei längerfristiger Therapie oder Therapieunterbrechungen existiert. Die publizierten Daten zur Effektivität und Sicherheit basieren auf Placebo-kontrollierten Studien mäßiger Qualität. Insbesondere fehlt der Effektivitäts- und Kostenvergleich mit anderen aktiven Substanzen. Die Kanadische Schmerzgesellschaft empfiehlt THC: CBD- Buccalspray erst als Drittlinientherapie zum Management neuropathischer Schmerzen (Ottawa 2016)<sup>14</sup>.

Ein Bericht beschreibt zwei doppelblind randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Studien zur analgetischen Wirksamkeit von Nabiximols (Sativex®) bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und chronischen Schmerzen (NRS  $\geq 4$  und  $\leq 8$ ) trotz optimaler Opioidtherapie. In Studie 1 erhielten die Patienten Nabiximols oder Placebo und titrierten die Dosis selbstständig über einen Zeitraum von zwei Wochen, gefolgt von einer dreiwöchigen Behandlung. In Studie 2 titrierten alle Patienten selbstständig Nabiximols über einen Zeitraum von 2 Wochen. Patienten mit einer Verbesserung des Schmerzscore von  $\geq 15\%$  wurden dann 1: 1 zu Nabiximols oder Placebo randomisiert und über fünf Wochen behandelt. Der primäre Endpunkt für die

prozentuale Verbesserung (Studie 1) und die mittlere Veränderung (Studie 2) für die durchschnittlichen täglichen Schmerz-NRS-Werte wurde in keiner der Studien erreicht (Fallon 2017)<sup>15</sup>.

Nabiximols (Sativex<sup>®</sup>) (Delta9-tetrahydrocannabinol [27 mg/mL] und Cannabidiol [25 mg/mL]) wurde in einer doppelblind randomisierten placebokontrollierten Phase-3-Studie bei 397 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und chronischen Schmerzen (NRS  $\geq 4$  und  $\leq 8$ ) trotz optimaler Opioidtherapie untersucht. Die Patienten führten in den ersten zwei Wochen eine Selbsttitration durch, danach folgte eine dreiwöchige Behandlungsphase. Die mittlere Verbesserung des durchschnittlichen NRS-Scores lag in der Intention-to-treat-Population bei 10,7% vs. 4,5% ( $p = 0,0854$ ) und bei der per-Protokoll-Population 15,5% vs. 6,3% ( $p = 0,0378$ ). Nabiximols war Placebo bei 2 von 3 Lebensqualitätsinstrumenten in der dritten Woche und in allen 3 in der fünften Woche überlegen. In einer nachträglichen Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass nur amerikanische Männer profitierten, möglicherweise infolge geringerer Opioidmengen bei Einschluss in die Studie im Vergleich zu allen anderen Teilnehmern (Lichtman 2018)<sup>16</sup>.

In einem systematischen Review und einer Meta-Analyse wurden 11 randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von selektiven Cannabinoiden (Dronabinol, Nabilone, Nabiximols) im Vergleich zu einer konventionellen Therapie oder Placebo bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen untersucht (insgesamt 1219 Patienten, davon 614 mit selektivem Cannabinoid und 605 im Vergleichsarm). Es wurde über eine signifikante, aber klinisch nur geringe Schmerzreduktion um -0,65 Punkte auf der NRS von 0-10 berichtet (95% CI -1,06 bis -0,23 Punkte,  $p = 0,002$ ) ab (Meng 2017)<sup>17</sup>.

In einem weiteren systematischen Review wurden 8 randomisierte placebokontrollierte Studien zur Behandlung von Tumorschmerzen mit Cannabinoiden zusammengefasst. Die meisten Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine analgetische Wirkung von Cannabinoiden, aber nicht in allen Studien wurde eine statistische Signifikanz erreicht. Der Einsatz der Cannabinoide war durch dosisabhängige Nebenwirkungen begrenzt, zu den häufigsten gehörten Einschränkungen der Kognition, Müdigkeit und Schwindel (Tateo 2017)<sup>18</sup>.

## Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen sind zu erwarten mit Cytochrom P450 1A1 und 3A4.

Die zentral dämpfende Wirkung kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol, Beruhigungsmitteln, Antidepressiva, Schmerzmitteln und Schlafmitteln verstärkt werden. Anticholinergika können die Tachykardie verstärken.

In einer kleinen klinischen Studie wurde bei 24 Patienten untersucht, ob die Pharmakokinetik von Irinotecan oder Docetaxel durch Cannabis beeinflusst wird. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung (Engels 2007)<sup>19</sup>.

## Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, High- Gefühl, Verstimmungen, Depression, Halluzinationen, Tachykardien, Hypotension, Muskelrelaxation und verminderte gastrointestinale Motilität (Tramer 2001)<sup>20</sup>. Desweiteren können Hypothermie, Mundtrockenheit und Psychosen auftreten und es werden Cannabis-induzierte Gefäßentzündungen beschrieben, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können (Birdsall 2016)<sup>21</sup>.

Cannabisrauch enthält Toxine ähnlich dem Tabakrauch und ist damit ein Risikofaktor für ein Lungenkarzinom.

Chronischer Cannabiskonsum führt zu kognitiver Beeinträchtigung und kann Schädigungen an der Hirnsubstanz, vor allem der Weißen Substanz, hinterlassen (Mandelbaum 2017)<sup>22</sup>.

Ein Review versuchte, die Effekte der Cannabisexposition auf die Embryonalentwicklung zu verdeutlichen und liefert molekulare Erklärungen für die Nebenwirkungen durch Cannabis während der Schwangerschaft (Friedrich 2016)<sup>23</sup>. Cannabisexposition kann hiernach mit einem frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch, Geburtsfehlern und Entwicklungsverzögerungen des Embryos vergesellschaftet sein, wobei die Mechanismen hierfür noch weitgehend ungeklärt sind.

## Kontraindikationen

Schwangerschaft.

## Fazit

Der zusätzliche Einsatz von Cannabis kann eventuell bei opiatrefraktären Tumorschmerzen hilfreich sein. Eine gute Wirksamkeit bei chemotherapiebedingter Übelkeit im Vergleich zu aktuellen Therapiestandards oder zur Appetitanregung bei Kachexie wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Hier sollte es erst nach Ausschöpfen der Standardmedikation eingesetzt werden.

Das Rauchen von Cannabis erhöht das Risiko für verschiedene Tumore. Daher sollte eine andere Einnahme bevorzugt werden.

## Literatur

1. Sidney S. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer causes & control*. 1997;8(5):722-728.
2. Zhang ZF. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 1999;8(12):1071.
3. Efrid JT. The Risk for Malignant Primary Adult-Onset Glioma in a Large, Multiethnic, Managed-Care Cohort: Cigarette Smoking and Other Lifestyle Behaviors. *Journal of neuro-oncology*. 2004;68(1):57-69.
4. Huang Y-HJ. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2015;24(1):15-31.
5. Marks MA. Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2014;23(1):160-171.
6. Zhang LR. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium Cannabis smoking and lung cancer. *International journal of cancer*. 2015;136(4):894-903.
7. Guzm, acute, n M. A pilot clinical study of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British journal of cancer*. 2006;95(2):197-203.
8. Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. Jul 2016;14(7):915-922.
9. Cote M, Trudel M, Wang C, Fortin A. Improving Quality of Life With Nabilone During Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancers: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Apr 2016;125(4):317-324.

10. Elliott DA. Medical marijuana use in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy. *Supportive care in cancer*. 2016;24(8):3517-3524.
11. Schussel V, Kenzo L, Santos A, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting related to chemotherapy: Overview of systematic reviews. *Phytotherapy research : PTR*. Apr 2018;32(4):567-576.
12. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of ethnopharmacology*. 2006;105(1-2):1-25.
13. uuml, cke M. [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2016;30(1):25-36.
14. CADTH Rapid Response Reports. *Cannabinoid Buccal Spray for Chronic Non-Cancer or Neuropathic Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2016 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2016.
15. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *British journal of pain*. Aug 2017;11(3):119-133.
16. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. Feb 2018;55(2):179-188.e171.
17. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. Nov 2017;125(5):1638-1652.
18. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain-A systematic review. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. Feb 2017;29(2):94-103.
19. Engels FK. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *The oncologist (Dayton, Ohio)*. 2007;12(3):291.
20. Tram, egrave, r MR. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ. British medical journal (Clinical research ed.)*. 2001;323(7303):16.
21. Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA. The Use of Medical Marijuana in Cancer. *Current oncology reports*. Jul 2016;18(7):40.
22. Mandelbaum DE. Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. *Pediatric neurology*. 2017;66:12-20.
23. Friedrich J. The grass isn't always greener: The effects of cannabis on embryological development. *BMC pharmacology & toxicology*. 2016;17(1).

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren,



wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.