

Faktenblatt: Cannabis und Cannabinoide

September 2020

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 (Efird, 2004; Huang, 2015; Sidney, 1997; Zhang, 1999).

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).

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).

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Studien zur antitumoralen Wirkung beim Menschen liegen bisher nicht vor.

Wirksamkeit als supportive Therapie

Studien zu Tumorschmerzen sind meist von geringerer oder moderater Qualität. Sie 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, 2016).

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 (Cote, 2016).

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. 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 (Elliott, 2016).

Eine prospektive Analyse der Daten von 2970 Patienten aus Israel mit einer Krebserkrankung die zwischen 2015 und 2017 medizinisches Cannabis erhalten hatten zeigt, dass die Haupteinsatzgebiete Schlafstörungen (78,4%), Schmerzen (77,7%, mittlere Intensität 8/10), Schwäche (72,7%), Übelkeit (64,6%) und Appetitmangel (48,9%) sind. Nach einem Follow-up von sechs Monaten verstarben 902 Patienten (24,9%) und 682 (18,8%) beendeten die Behandlung. Von den übrigen beantworteten 1211 (60,6%) die Fragen. 95,9% berichten eine Verbesserung der Beschwerden, 45 Patienten (3,7%) berichteten keine Veränderung und vier Patienten (0,3%) berichteten eine Verschlechterung (Bar-Lev Schleider, 2018).

Übelkeit und Erbrechen

Ein systematisches Review fasst die Ergebnisse von mehreren systematischen Reviews zur Wirkung von Cannabinoiden bei Chemotherapie bedingter 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). Über die Bedeutung der Cannabinoide im Zusammenhang mit modernen antiemetischen Substanzen ist weiter keine Aussage möglich.

Eine multizentrische retrospektive Analyse zwischen 2010 und 2015 von 110 Kindern und Jugendlichen, die Nabilone und einen 5-HT₃ Antagonisten zur Prophylaxe einer

Chemotherapie-induzierten Übelkeit bekommen hatten, zeigt, dass Nebenwirkungen durch Nabilone bei 34% (37/110) auftraten. Alle Nebenwirkungen waren Grad 2 oder geringer. Hierzu gehörten Sedierung (20,0%), Schwindel (10,0%) und Euphorie (3,6%). Nabilone wurde bei 10 Patienten wegen der Nebenwirkungen abgesetzt (Polito, 2018).

In einem systematischen Review berichten die Autoren von einer Verbesserung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit, wobei Vergleiche mit Antiemetika der neuen Generation fehlen. Ebenso zeigt sich eine Verbesserung der Gewichtszunahme und eine Zunahme des Appetits. Die Effekte sind jedoch meist gering. Nebenwirkungen werden hingegen häufig beschrieben, schweren Nebenwirkungen nur in Einzelfällen (Hoch, 2019).

Appetitmangel/ Kachexie

Ein systematischer Review/Metaanalyse ergab, dass bei Tumorpatienten Cannabinoide Placebo bzgl. der Kalorienaufnahme nicht signifikant überlegen waren. Für Dronabinol vs. Megestrol bei tumorbedingter Anorexie wurde eine Überlegenheit der Megestroltherapie bezüglich der Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, gesundheitsbedingten Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Unterschiede in der Verträglichkeit und Sicherheit bestanden nicht. Die Therapiedauer war bei den 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 (Mücke, 2016).

In einer Pilot-Studie erhielten aus einer Gruppe von 24 Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen 17 eine Behandlung mit 2 x 10 mg Tetrahydrocannabinol (THC, 9,5 mg) und Cannabidiol (CBD, 0,5 mg) mit dem Ziel der Gewichtszunahme. Bei Nebenwirkungen wurde die Dosis auf 2 x 5 mg reduziert. Nur 11 Patienten nahmen die Medikation länger als 2 Wochen ein. Drei der sechs Patienten, die die Studie komplettierten, erreichten den primären Endpunkt einer Gewichtszunahme von mehr als 10 %, die anderen 3 hatten ein stabiles Gewicht. Die Patienten berichteten über weniger Appetitverlust ($p=0,05$), über eine Verbesserung der Stimmung und über weniger Schmerzen (Bar-Sela, 2019).

In einem anderen systematischen Review, das sich ausschließlich mit der Behandlung von Tumorkachexie mittels Cannabis befasste, wurden 3 Studien mit 592 Teilnehmern eingeschlossen. In einer wegen Heterogenität der eingeschlossenen Studien durchgeführten Sensitivitätsanalyse von 2 der 3 eingeschlossenen Studien zeigten sich gute Hinweise, dass es zu einer Verbesserung des Appetits kommen kann (MD 0,52, 95% CI: [0,23 bis 0,81], Z = 3,51, P = 0,0005; n = 2). Aber es gab einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (MD -12,39, 95% CI -24,21 bis -0,57; n = 2). 441 Patienten hatten insgesamt 607 Adverse Events (AEs; 496 unter Cannabinoiden und 111 unter Placebo) (Wang, 2019).

Schmerzen

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

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).

Eine Publikation beschreibt zwei doppelblind randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Studien zur analgetischen Wirksamkeit von Nabiximols (Sativex®) bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und chronischen Schmerzen (NRS ≥ 4 und ≤ 8) trotz optimaler Opioidtherapie. Der primäre Endpunkt für die prozentuale Verbesserung und die mittlere Veränderung für die durchschnittlichen täglichen Schmerz-NRS-Werte wurde nicht erreicht (Fallon, 2017).

Nabiximols (Sativex®) (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 ≥ 4 und ≤ 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).

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).

Ein Fallbericht beschreibt eine starke pulmonale Toxizität von Bleomycin bei einem jungen Patienten mit Hodgkin-Lymphom, der zusätzlich Cannabis eingenommen hat (Merkle, 2018).

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, High- Gefühl, Verstimmungen, Depression, Halluzinationen, Tachykardien, Hypotension, Muskelrelaxation und verminderte gastrointestinale Motilität (Tram, 2001). Ein systematisches Review zeigt eine Verschlechterung der Lebensqualität trotz Verbesserung des Appetits bei Patienten mit Kachexie (Wang, 2019). Desweiteren können Hypothermie, Mundtrockenheit und Psychosen auftreten und es werden Cannabis-induzierte

Gefäßentzündungen beschrieben, die zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können (Birdsall, 2016).

Cannabisrauch enthält Toxine ähnlich dem Tabakrauch und ist damit ein Risikofaktor für ein Lungenkarzinom und Kopf-Hals-Tumore.

Chronischer Cannabiskonsum führt zu kognitiver Beeinträchtigung und kann Schädigungen an der Hirnsubstanz, vor allem der weißen Substanz, hinterlassen (Mandelbaum, 2017).

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). 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 Wirksamkeit bei chemotherapiebedingter Übelkeit im Vergleich zu aktuellen Therapiestandards oder zur Appetitanregung bei Kachexie wurde bisher noch nicht konsistent nachgewiesen. Hier kann es erst nach Ausschöpfen der Standardmedikation versucht werden.

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

Literatur

1. Efid 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.
2. Huang Y-HJ. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2015;24(1):15-31.
3. Sidney S. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer causes & control*. 1997;8(5):722-728.
4. Zhang ZF. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 1999;8(12):1071.
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. Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *J Natl Compr Canc Netw*. Jul 2016;14(7):915-922.
8. 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. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Apr 2016;125(4):317-324.
9. 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.
10. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, Shbiro L, Novack V. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. Mar 2018;49:37-43.
11. Schussel V, Kenzo L, Santos A, Bueno J, Yoshimura E, de Oliveira Cruz Latorraca C, Pachito DV, Riera R. Cannabinoids for nausea and vomiting related to chemotherapy: Overview of systematic reviews. *Phytother Res*. Apr 2018;32(4):567-576.

12. Polito S, MacDonald T, Romanick M, Jupp J, Wiernikowski J, Vennettilli A, Khanna M, Patel P, Ning W, Sung L, Dupuis LL. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. Dec 2018;65(12):e27374.
13. Hoch E, Friemel C, Schneider M, Pogarell O, Hasan A, Preuss UW. [Efficacy and safety of medicinal cannabis: results of the CaPRis study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Jul 2019;62(7):825-829.
14. Mücke M. [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2016;30(1):25-36.
15. Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. Jan-Dec 2019;18:1534735419881498.
16. Wang J, Wang Y, Tong M, Pan H, Li D. Medical Cannabinoids for Cancer Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2864384.
17. Tateo S. State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain-A systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. Feb 2017;29(2):94-103.
18. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Lichtman AH, Kornyeveva E. 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. *Br J Pain*. Aug 2017;11(3):119-133.
19. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Kornyeveva E, Fallon MT. 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.
20. Engels FK. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *The oncologist (Dayton, Ohio)*. 2007;12(3):291.

21. Merkle S, Tavernier SS. Cannabis Use and Bleomycin: An Overview and Case Study of Pulmonary Toxicity. Clin J Oncol Nurs. Aug 1 2018;22(4):438-443.
22. 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.
23. Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA. The Use of Medical Marijuana in Cancer. Curr Oncol Rep. Jul 2016;18(7):40.
24. Mandelbaum DE. Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. Pediatric neurology. 2017;66:12-20.
25. 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.