

Faktenblatt: Cannabis und Cannabinoide

September 2022

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).

In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit Tuberöser Sklerose, die wegen einer refraktären Epilepsie gereinigtes CBD oral einnahmen (Epidiolex®), zeigte dies keinen Einfluss auf die Größenzunahme der radiologisch nachgewiesenen Angiomyolipome der Niere oder der subependymalen Riesenzelltumore (Barnett, 2020).

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Die Sicherheit und vorläufige Wirksamkeit von Nabiximols-Cannabinoid-Spray zur Anwendung in der Mundhöhle plus dosisintensives Temozolomid (DIT) wurde bei Patienten mit erstem Rezidiv von Glioblastomen untersucht. Teil 1 der Untersuchung war offen und Teil 2 war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert. Beide erforderten eine individuelle Dosissteigerung. Die Patienten erhielten Nabiximol (Teil 1, n = 6; Teil 2, n = 12) oder Placebo (nur Teil 2, n = 9); maximal 12 Sprühstöße/Tag mit DIT für bis zu 12 Monate. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse

waren Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit und Kopfschmerzen. Bei den meisten Patienten traten Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3 (CTCAE) auf. In Teil 2 waren 33% der mit Nabiximols und Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten progressionsfrei. Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug 83% für die mit Nabiximol behandelten und 44% für die mit Placebo behandelten Patienten ($p = 0,042$), obwohl zwei Patienten innerhalb der ersten 40 Tage nach Aufnahme in den Placebo-Arm starben. Es gab keine offensichtlichen Wirkungen von Nabiximols auf die Pharmakokinetik von TMZ (Twelves, 2021).

In einer randomisierten Studie erhielten 88 erwachsenen Patienten mit hochgradigem Gliom zwei verschiedenen Mischungen von medizinischem Cannabis. Zum Vergleich der sekundären Endpunkte wurde eine retrospektive Kontrollgruppe verwendet. Das 1:1-Verhältnis verbesserte sowohl die körperliche ($p = 0,025$) als auch die funktionelle ($p = 0,014$) Leistungsfähigkeit und den Schlaf ($p = 0,009$). Bei 11% von 61 Teilnehmern verbesserte sich die Erkrankung, 34% waren stabil, 16% wiesen eine leichte Verbesserung auf und 10% eine fortschreitende Erkrankung. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, nächtliche Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit (Schloss, 2021).

In einer Phase-II-Studie wurde eine einmalige oromukosale Dosis von Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (THC/CBD) bei 23 Patienten mit indolentem leukämischen B-Zell-Lymphom untersucht. Nebenwirkungen 1. bis 2. Grades wurden bei 91 % der Patienten beobachtet – am häufigsten waren Mundtrockenheit (78 %), Schwindel (70 %) und Somnolenz (43 %). Nach THC/CBD kam es innerhalb von zwei Stunden ($p = 0,014$) zu einer signifikanten Reduktion der leukämischen B-Zellen (Median, 11 %), die 6 Stunden lang ohne Induktion von Apoptose oder Proliferation anhielt. Normale B-Zellen und T-Zellen waren ebenfalls reduziert. Die CXCR4-Expression erhöhte sich auf Leukämiezellen und T-Zellen. Alle Effekte waren nach 24h verschwunden (Melen, 2022).

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, kann aber bei Geschmackstörungen helfen (Davis, 2016).

In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie mit Nabilon bei Patienten mit Radiotherapie 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 Cannabis (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 Cannabis 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% berichteten eine Verbesserung der Beschwerden, 45 Patienten (3,7%) berichteten keine Veränderung und vier Patienten (0,3%) berichteten eine Verschlechterung (Bar-Lev Schleider, 2018).

In einer prospektiven zweiarmigen offenen Pilotstudie wurde die Wirksamkeit steigender Dosen von CBD- und THC-Öl auf tumorbedingte Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen untersucht, die von einem palliativen Pflegedienst in einem australischen Krebszentrum betreut wurden. Die mittlere maximal tolerierte Dosis war 300 mg/Tag CBD (Bereich 100-600 mg) und 10 mg/Tag THC (Bereich 5-30 mg). 9 von 21 Patienten (43%) erfüllten die Definition eines Therapieansprechens

(>=6 Punkte Reduktion des TSDS (total symptom distress scores)). Schläfrigkeit war die häufigste unerwünschte Nebenwirkung (Good, 2020).

In einer randomisierte Doppelblindstudie wurde die Verträglichkeit von zwei Cannabispräparaten bei 88 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom untersucht. Die Präparate enthielten verschiedene Verhältnisse von CBD zu THC, nämlich 1:1 (5,8 mg/ml: 5,6 mg/ml) und 1:4 (3,8 mg/ml:15 mg/ml). Die täglichen Abenddosen wurden individuell überwacht und titriert. Beide Cannabisöle wurden gut vertragen. Die Gesamt-FACT-Br (Functinal Assesment Of Cancer Therapy-Brain) war für beide Präparate ähnlich, jedoch wurde eine statistische Signifikanz für die physischen Skala ($p=0,025$) und die funktionelle Skala ($p=0,014$) gefunden, wobei das Verhältnis 1:1 als die geeignetere Kombination identifiziert wurde. In beiden Gruppen berichteten die Patienten verglichen mit dem Ausgangswert von einer Verbesserung des Schlafs ($p=0,009$), der Energie ($p=0,015$) und der Lebensqualität ($p=0,006$). In der Gesamtkohorte berichteten die Patienten im Vergleich zum Ausgangswert über eine Verbesserung von Schlaf ($p=0,0001$), Schmerzen ($p=0,046$), Übelkeit ($p=0,017$), Angst ($p=0,005$) und Anfallsaktivität ($p=0,022$). Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen unter Cannabis beobachtet (Lacey, 2020).

Übelkeit und Erbrechen

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).

In einem systematischen Review und einer Metaanalyse wurde die Wirksamkeit und Sicherheit oraler Cannabinoide im Vergleich zu anderen Behandlungen in Bezug auf die Prophylaxe chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) untersucht. Es zeigte sich, dass orale Cannabinoide wirksamer als Placebo oder andere untersuchte Antiemetika waren. In nur einer der 7 inkludierten RCT's wurde gegen ein modernes Antiemetikum (HT3-Antagonist) verglichen, in den anderen entweder gegen Placebo oder ältere Substanzen wie z.B. Metoclopramid oder Alizaprid. Ein größerer

Prozentsatz der Patienten, die ein orales Cannabinoid erhielten, litt unter Dysphorie, Euphorie und Sedierung (Chow, 2020).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie wurde bei 81 Patienten oraler THC:CBD-Cannabisextrakt zur Vorbeugung von refraktärer Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) evaluiert, die trotz leitliniengerechter antiemetischer Prophylaxe während einer mäßig bis hoch emetogenen i.v. Chemotherapie auftrat. Ein komplettes Ansprechen während 0-120 Std. nach der Chemotherapie wurde mit THC:CBD von 14% auf 25 % verbessert (RR 1,77, 90% CI: 1,12-2,79, $p=0,041$), mit ähnlichen Auswirkungen auf das Fehlen von Erbrechen, die Einnahme von Notfallmedikamenten, das Fehlen von signifikanter Übelkeit und Gesamtpunktzahl für den Functional Living Index-Emesis (FLIE). 31% erlebten mittelschwere oder schwere Cannabinoid-bedingte Nebenwirkungen wie Sedierung, Schwindel oder Orientierungslosigkeit, aber 83% der Teilnehmer bevorzugten Cannabis gegenüber Placebo (Grimison, 2020).

Appetitmangel/ Kachexie

In einem neuen systematischen Review aus 10 nicht-randomisierten Interventionsstudien und RCTs war die Evidenz von sehr niedriger Qualität und deutet auf keinen signifikanten Nutzen von Cannabinoiden für den Appetit im Vergleich zur Kontrollgruppe hin (standardisierte mittlere Differenz: -0,02; 95% Konfidenzintervall: -0,51, 0,46; $p = 0,93$). Von Patienten berichtete Beobachtungen aus Interventionsstudien deuten auf Verbesserungen des Appetits hin. Eine weitere Metaanalyse von Evidenz von moderater Qualität zeigt, dass Cannabinoide signifikant weniger effizient waren als aktive oder inaktive Kontrollinterventionen der Lebensqualität (standardisierte mittlere Differenz: -0,25; 95% Konfidenzintervall: -0,43, -0,07; $p = 0,007$) (Simon, 2022).

Ein weiteres systematisches Review aus 6 RCTs untersuchte ebenfalls die Auswirkungen von Cannabinoiden auf den Appetit. Auch hier schienen Cannabinoide den Appetit, die orale Aufnahme, das Gewicht, die chemosensorische Funktion und die appetitbezogene Lebensqualität nicht zu verbessern (Johnson, 2021).

Schmerzen

In einem systematischen Review und einer Metanalyse wurden 6 bzw. 5 randomisierte Studien mit 1460 bzw. 1442 Patienten eingeschlossen und die Wirkung und Nebenwirkung von Cannabis und Cannabinoiden bei der Behandlung von Schmerzen bei Krebspatienten untersucht. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo in der analgetischen Wirksamkeit gemessen auf der Numeric Rating Scale. Cannabinoide hatten im Vergleich zu Placebo ein höheres Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere für Schläfrigkeit ($p < 0,001$) und Schwindel ($p = 0,05$) (Boland, 2020).

Ein neues systematisches Review und Metaanalyse aus 9 RCTs mit 1289 Teilnehmern zu Nabiximol vs. Placebo bei chronischen neuropathischen Schmerzen zeigte eine moderate Qualität der Evidenz (GRADE). Eine Studie hatte ein hohes Risiko für Bias (RoB 2) und fünf hatten einige Bedenken. Für den gepoolten Endpunkt der Veränderung des mittleren Schmerzwertes gegenüber dem Ausgangswert war Nabiximol Placebo überlegen, mit einer MD von -0,40 (95 % Konfidenzintervall [KI]: -0,59 bis -0,21; FE, $p < 0,0001$) oder -0,44 (95 % KI: -0,70 bis -0,19; RE, $p = 0,0006$). Ein SMD von -0,21 (95 % KI: -0,32 bis -0,10; FE) oder -0,26 (95 % KI: -0,42 bis -0,10; RE) deutete auf einen inkrementellen Nutzen gegenüber der Hintergrundanalgesie hin. Die Ergebnisse zugunsten von Nabiximols wurden in Sensitivitätsanalysen bestätigt (Dykukha, 2021).

Ein anderes größeres systematisches Review aus 32 RCTs mit 5174 erwachsenen Patienten verglich medizinisches Cannabis oder Cannabinoide mit einer Nicht-Cannabis-Kontrolle bei chronischen Schmerzen mit ≥ 1 Monat Nachbeobachtung. Im Vergleich zu Placebo führte nicht inhaliertes medizinisches Cannabis wahrscheinlich zu einer geringfügigen Erhöhung des Anteils der Patienten, die mindestens den minimal wichtigen Unterschied (MID) von 1 cm (auf einer visuellen Analogskala von 10 cm (VAS)) bei der Schmerzlinderung erfuhren.)). Oral eingenommenes medizinisches Cannabis führt zu einer sehr geringen Verbesserung der körperlichen und zu einer kleinen Verbesserung der Schlafqualität. Medizinisches Cannabis, das oral eingenommen wird, verbesserte nicht die emotionale, Rollen- oder soziale Funktionsfähigkeit. Die Evidenz, dass oral eingenommenes medizinisches Cannabis wahrscheinlich zu einem geringfügig erhöhten Risiko für vorübergehende kognitive Beeinträchtigung,

Erbrechen, Schläfrigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen und Übelkeit führt ist moderat. Das Risiko für Schwindel ist erhöht Schwindelrisiko (RD 9 % (5 % bis 14 %)) (Wang, 2021).

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).

In einer retrospektiven Analyse wurden 104 Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung und mind. 2monatiger Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor untersucht und nach Cannabiskonsum stratifiziert. 70 Patienten (66,8%) erhielten Nivolumab und 27 Patienten (26%) Pembrolizumab. 28 Patienten (26,9%) berichteten über einen gleichzeitigen Cannabiskonsum während der Immuntherapie, 23 wurde Dronabinol verschrieben und 5 verwendeten es als Freizeitdroge (Rauchen von Marihuana/Cannabisöl). Nicht-Cannabiskonsumenten hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Cannabiskonsumenten (40 Monate vs. 16 Monate, $p=0,004$) (Biedny, 2020).

Ein Fallbericht beschreibt die pharmakokinetische Interaktion von CBD auf den Metabolismus von Tamoxifen durch Cytochrom P3A4 und Cytochrom 2D6 durch Messung der Stoffwechselmetaboliten während und nach der CBD-Einnahme, die eine potentielle Wirkstoffminderung von Tamoxifen durch CBD vermuten lassen (Parihar, 2020).

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).

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).

Ein Fallbericht beschreibt bei einer 82jährigen Frau mit Zervixkarzinom wenigen Std. nach Ersteinnahme von Cannabisöl das Auftreten eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes (Mekavuthikul, 2020).

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.

Ein systematisches Review und eine Metaanalyse epidemiologischer Studien legen eine Assoziation zwischen dem Rauchen von Marihuana und dem Risiko von nicht-seminomatösen Keimzelltumoren des Hodens (TGCT) nahe: summarisches Odds Ratio [sOR]=1,71 (95%-KI: 1,12-2,60), positive Assoziation zwischen Tabakrauchen und allen TGCT, sOR=1,18 (95%-KI: 1,05-1,33) (Song, 2020).

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.

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

Insgesamt ist die Bilanz von Cannabis als negativ zu betrachten, kleinen möglichen Verbesserungen in der Lebensqualität stehen deutliche Nebenwirkungen gegenüber. Ein potentiell Interaktionsrisiko mit Tumorthapeutika insbesondere modernen Immuntherapien ist zu berücksichtigen.

Die immer wieder behauptete antitumorale Wirksamkeit ist nicht nachgewiesen.

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. doi:10.1023/B:NEON.0000024746.87666.ed
2. Huang Y-HJ. An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2015; 24(1): 15-31. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1026

3. Sidney S. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer causes & control*. 1997; 8(5): 722-728. doi:10.1023/A:1018427320658
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. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0181
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. doi:10.1002/ijc.29036
7. Barnett JR, Grinspoon RA, Harisinghani M, Caruso PA, Thiele EA. The efficacy of cannabidiol on renal angiomyolipoma and subependymal giant cell tumor volume in tuberous sclerosis complex. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2020; 77: 85-88. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.030>
8. Twelves C, Sabel M, Checketts D, Miller S, Tayo B, Jove M et al. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *British journal of cancer*. 2021; 124(8): 1379-1387. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/s41416-021-01259-3>
9. Schloss J, Lacey J, Sinclair J, Steel A, Sughrue M, Sibbritt D et al. A Phase 2 Randomised Clinical Trial Assessing the Tolerability of Two Different Ratios of Medicinal Cannabis in Patients With High Grade Gliomas. *Frontiers in Oncology*. 2021; 11: 649555. doi:<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.649555>
10. Melen CM, Merrien M, Wasik AM, Panagiotidis G, Beck O, Sonnevi K et al. Clinical effects of a single dose of cannabinoids to patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2022. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.2020776>
11. Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(7): 915-922.
12. 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*. 2016; 125(4): 317-324. doi:10.1177/0003489415612801
13. 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. doi:10.1007/s00520-016-3180-8
 14. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 37-43. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.023
 15. Good PD, Greer RM, Huggett GE, Hardy JR. An Open-Label Pilot Study Testing the Feasibility of Assessing Total Symptom Burden in Trials of Cannabinoid Medications in Palliative Care. *Journal of palliative medicine*. 2020; 23(5): 650-655. doi:<https://dx.doi.org/10.1089/jpm.2019.0540>
 16. Lacey J, Schloss JM, Sinclair J, Steel A, Sughrue M, Teo C et al. A phase II double-blind, randomized clinical trial assessing the tolerability of two different ratios of cannabis in patients with glioblastoma multiforme (GBM). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15). doi:http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.2530
 17. 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*. 2019; 62(7): 825-829. doi:10.1007/s00103-019-02965-3
 18. Chow R, Valdez C, Chow N, Zhang D, Im J, Sodhi E et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020; 28(5): 2095-2103. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-05280-4>
 19. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Annals of Oncology*. 2020; 31(11): 1553-1560. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020>
 20. Simon L, Baldwin C, Kalea AZ, Slee A. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal*

- of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2022; 13(1): 23-41.
doi:<https://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12861>
21. Johnson S, Ziegler J, August DA. Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines? Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2021; 36(4): 793-807.
doi:<https://dx.doi.org/10.1002/ncp.10639>
 22. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. BMJ supportive & palliative care. 2020; 10(1): 14-24. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032>
 23. Dykukha I, Malessa R, Essner U, Uberall MA. Nabiximols in Chronic Neuropathic Pain: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Pain medicine (Malden, Mass.). 2021; 22(4): 861-874.
doi:<https://dx.doi.org/10.1093/pm/pnab050>
 24. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ (Clinical research ed.). 2021; 374: n1034. doi:<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1034>
 25. Engels FK. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. The oncologist (Dayton, Ohio). 2007; 12(3): 291.
doi:10.1634/theoncologist.12-3-291
 26. Merkle S, Tavernier SS. Cannabis Use and Bleomycin: An Overview and Case Study of Pulmonary Toxicity. Clin J Oncol Nurs. 2018; 22(4): 438-443.
doi:10.1188/18.Cjon.438-443
 27. Biedny A, Szpunar S, Abdalla A, Kafri Z, Hadid TH. The effect of concomitant cannabinoids during immune checkpoint inhibitor treatment of advanced stage malignancy. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(15).
doi:http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15064
 28. Parihar V, Rogers A, Blain AM, Zacharias SRK, Patterson LL, Siyam MAM. Reduction in Tamoxifen Metabolites Endoxifen and N-desmethyltamoxifen With Chronic Administration of Low Dose Cannabidiol: A CYP3A4 and CYP2D6 Drug

- Interaction. Journal of Pharmacy Practice. 2020.
doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0897190020972208>
29. 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.
 30. 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. doi:10.1155/2019/2864384
 31. Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA. The Use of Medical Marijuana in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18(7): 40. doi:10.1007/s11912-016-0530-0
 32. Polito S, MacDonald T, Romanick M, Jupp J, Wiernikowski J, Vennettilli A et al. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(12): e27374. doi:10.1002/pbc.27374
 33. Mekavuthikul P, Phuditshinnapatra J, Chomchai S. Cannabis oil could provoke secondary myocardial infarction in a high-risk patient after dropping into both ear and sublingual administration: A case report. *Clinical Toxicology*. 2020; 58(4): 354. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2019.1702820>
 34. Mandelbaum DE. Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. *Pediatric neurology*. 2017; 66: 12-20. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.004
 35. Friedrich J. The grass isn't always greener: The effects of cannabis on embryological development. *BMC pharmacology & toxicology*. 2016; 17(1). doi:10.1186/s40360-016-0085-6
 36. Song A, Myung NK, Bogumil D, Ihenacho U, Burg ML, Cortessis VK. Incident testicular cancer in relation to using marijuana and smoking tobacco: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Urologic oncology*. 2020; 38(7): 642.e641-642.e649. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.03.013>

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.