

Faktenblatt: Cannabis und Cannabinoide

August 2024

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.

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% berichten 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 randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten 144 erwachsene Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium und einer Symptombelastung (Gesamtscore der Edmonton Symptom Assessment Scale [ESAS]) von $\geq 10/90$, 28 Tage lang titriertes CBD-Öl 100 mg/ml, 0,5 ml einmal täglich bis 2 ml dreimal täglich oder ein entsprechendes Placebo. Nach 14 Tagen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($n_{\text{CBD}}=58$, $n_{\text{Placebo}}=63$) festgestellt. Die mediane Dosis des von den Teilnehmern gewählten CBD betrug 400mg pro Tag und korrelierte nicht mit der Opioiddosis. Es gab keine nachweisbare Wirkung von CBD auf Lebensqualität, Depression oder Angstzustände. Unerwünschte Ereignisse unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, abgesehen von Dyspnoe, die unter CBD häufiger auftrat. Die meisten Teilnehmer berichteten, dass sie sich an den Tagen 14 (53% CBD und 65% Placebo) und 28 (70% CBD und 64% Placebo) besser oder viel besser fühlten (Hardy, 2022).

In einer Metaanalyse aus 17 Studien (4 in der Onkologie und 13 bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems) konnte keine Wirkung von Cannabinoiden auf die allgemeine Lebensqualität ($g=-0,02$, 95% CI -0,11-0,06, $p=0,57$) oder das psychische Wohlbefinden ($g=-0,02$, 95% CI -0,16-0,13, $p=0,81$) gezeigt werden (Belgers, 2023).

Appetitmangel/ Kachexi

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).

Neuropathie

Patienten mit Krebs, die sich in einer Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel (Carbo-Tax) oder Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) befanden, erhielten acht Tage lang zweimal täglich 150 mg CBD-Öl (300 mg/Tag), beginnend einen Tag vor Beginn der Chemotherapie. Die Kontrollen wurden aus einer ähnlichen Patientenkohorte gewonnen, die kein CBD erhalten hatte. Mit CBD behandelte Patienten waren im Vergleich zu den Kontrollen signifikant älter. CAPOX-Patienten, die mit CBD behandelt wurden, hatten eine signifikant niedrigere Baseline-bereinigte Differenz bei den Patient Reported Outcomes (Kälteempfindlichkeit bei Berührung, Unbehagen beim Schlucken kalter Flüssigkeiten und Unbehagen im Hals). Bei den Patienten, die Carbo-Tax erhielten, wurden keine signifikanten Unterschiede bei den PRO-Elementen festgestellt. (Nielsen, 2022b).

Aufgrund der geringen methodologischen Qualität der Studie ist die Aussagekraft gering.

Schlafstörungen

In einem systematischen Review wurden randomisierte Studien zu medizinischem Cannabis oder Cannabinoiden zur Behandlung von Schlafstörungen im Vergleich zu einer Nicht-Cannabis-Kontrolle eingeschlossen. 39 Studien mit 5100 Patienten von denen 38 orale Cannabinoide und 1 inhalatives Cannabis untersuchten (33 von 39 Studien mit Patienten mit Krebs oder mit nicht krebsbedingten chronischen Schmerzen) wurde mit mäßiger Evidenz gezeigt, dass medizinisches Cannabis wahrscheinlich zu einer geringen Verbesserung der Schlafqualität im Vergleich zu Placebo führt. Mit

mäßiger bis hoher Evidenz ist belegt, dass medizinisches Cannabis im Vergleich zu Placebo zu einer sehr geringen Verbesserung der Schlafstörungen bei chronischen Schmerzen im Rahmen einer Krebserkrankung führt. Mit mäßiger bis hoher Sicherheit ist belegt, dass medizinisches Cannabis im Vergleich zu Placebo das Risiko für Schwindel (RD 29% [95%CI, 16 bis 50], für Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Monaten) erheblich erhöht und das Risiko für Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Übelkeit geringfügig erhöht (RDs zwischen 6% und 10%) (AminiLari, 2022).

In einem umfassenden Umbrella-Review wurden u.a. 101 Metaanalysen (Beobachtungsstudien=50, RCTs=51) einbezogen. Bei Krebspatienten verbesserten Cannabinoide Schlafstörungen, hatten aber gastrointestinale Nebenwirkungen (Solmi, 2023).

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 zeigte Nabiximol eine kleine Überlegenheit im Vergleich zum Placebo, 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 (Dyukukha, 2021).

In einer nicht verblindeten einarmigen Studie mit 23 Patienten mit fortgeschrittenen inkurablen Karzinomen, deren Schmerzen durch Opioid-Analgetika nicht ausreichend gelindert wurden, wurde die analgetische Wirkung eines wasserlöslichen oro-bukkalen Nanopartikel-Sprays mit THC und CBD untersucht. Die Patienten erhielten zusätzlich eine „Rescue-Medikation“ mit Opioiden. Die Autoren berichten in der sehr kleinen Subgruppe von Patienten mit Brust- und Prostatakrebs mit Knochenmetastasen eine Verbesserung der Schmerzen adjustiert auf den Opioidverbrauch von 30% im Schmerzi-tem des EORTC QLQC30 Lebensqualitätsfragebogens. Bei allen Patienten waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen leichte oder mäßige Schläfrigkeit, von der 11 (44%) bzw. 4 (6%) Patienten betroffen waren, sowie Übelkeit und Erbrechen bei 18 (72%) Patienten (Clarke, 2022).

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse wurden bei fünf Schmerzstudien an gesunden Freiwilligen in zwei Fällen eine Zunahme der Schmerzen, in zwei Fällen eine Abnahme der Schmerzen und in einem Fall eine Verringerung der Schmerzbelästigung durch die Verabreichung von Cannabinoiden festgestellt; drei Studien zeigten, dass die gleichzeitige Verabreichung von Cannabinoiden die Gefahr des Opioidmissbrauchs erhöhen kann. Drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) erbrachten keinen Nachweis für opioidsparende Wirkungen von Cannabinoiden bei akuten Schmerzen. Die Metaanalyse aus vier RCTs bei Patienten mit Krebschmerzen ergab keinen Effekt der Cannabinoid-Verabreichung auf die Opioiddosis (mittlere Differenz -3,8 mg, 95 % CI -10,97, 3,37) oder die prozentuale Veränderung der Schmerzwerte (mittlere Differenz 1,84, 95 % CI -2,05, 5,72); fünf Studien fanden mehr unerwünschte Ereignisse bei Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo (Risikoverhältnis 1,13, 95 % CI 1,03, 1,24) (Nielsen, 2022a).

Eine Metaanalyse aus 6 Studien mit 1550 randomisierten Teilnehmern litten unter Krebschmerzen. Die Metaanalyse ergab keine Hinweise auf einen Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo (mittlerer Unterschied NRS -0,13; 98% CI -0,33-0,06; p=0,1; niedrige Beweissicherheit; $I^2=2\%$). Die Autoren bewerteten dieses Ergebnis mit hohem Bias Risiko (Barakji, 2023).

In diesem systematischen Review wurden 14 Studien mit 1823 Teilnehmern eingeschlossen. In die Metaanalyse gingen vier Studien mit 1333 Teilnehmern ein. Nabiximol und THC unterscheiden sich als Zusatztherapie bei opioidrefraktären Krebschmerzen hinsichtlich der Verringerung der mittleren Schmerzintensität nicht von Placebo (standardisierte mittlere Differenz (SMD) -0,19, 95% CI -0,40-0,02). Es gibt Hinweise, dass das synthetische THC-Analogon Nabilon bei der Verringerung von Schmerzen im Zusammenhang mit Chemo- oder Radiochemotherapie bei Patienten mit Kopf- und Halskrebs und nicht-kleinzelligem Lungenkrebs Placebo nicht überlegen ist (2 Studien, 89 Teilnehmer, qualitative Analyse). Analysen zur Verträglichkeit und Sicherheit waren bei diesen Studien nicht möglich. Es gibt Hinweise, dass CBD-Öl bei der Verringerung der Schmerzintensität bei Menschen mit fortgeschrittener Krebserkrankung keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer alleinigen spezialisierten Palliativbehandlung erbrachte. Es gibt Hinweise, dass CBD bei der Schmerzlinderung von Menschen mit fortgeschrittener Krebserkrankung keinen Mehrwert gegenüber der spezialisierten Palliativmedizin allein bietet (Hauser, 2023).

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, schwere Nebenwirkungen nur in Einzelfällen (Hoch, 2019).

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).

In einem systematischen Review von 36 randomisierten kontrollierten Studien zu Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo oder einem aktiven Komparator bei erwachsenen Krebspatienten, von denen sich 31 auf Chemotherapie-bedingte Übelkeit und Erbrechen (CINV) bezogen, eine auf durch Strahlentherapie ausgelöste Übelkeit und Erbrechen und die restlichen vier auf Anorexie-Kachexie und veränderte chemosensorische Wahrnehmungen berichten die Autoren dass die Studien heterogen sind und viele von schlechter Qualität bzgl. Randomisierung und Verblindung. Bei CINV zeigten 11 RCTs eine Verbesserung durch Cannabis im Vergleich zu Placebo, aber von den 21 Studien, in denen Cannabis mit anderen Antiemetika für CINV verglichen wurde, sprachen sich nur 11 für Cannabis aus.

THC und Nabilon® waren bei der Vorbeugung von CINV im Vergleich zu Placebo wirksamer, aber nicht wirksamer als andere Antiemetika. Bei refraktärer CINV zeigte eine Studie mit THC:CBD eine Verringerung der Übelkeit als Zusatzbehandlung zur leitlinienkonformen antiemetischen Therapie ohne Olanzapin. Das MASCC-Leitlinienkomitee fand keine ausreichende Evidenz, um Cannabinoide für die Behandlung von CINV, Übelkeit bei fortgeschrittenem Krebs, krebsbedingter Anorexie-Kachexie und Geschmacksstörungen zu empfehlen (Alderman, 2022).

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Crossover-Studie mit 54 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren unter einer mäßig bis stark emetogenen Chemotherapie erhielten die Patientinnen im ersten Zyklus vor der Chemotherapie THC:CBD-Extraktöl 1:1 (TCEO) oder Placebo. Im zweiten Zyklus wurden die beiden Gruppen getauscht. Beide Gruppen erhielten während der Chemotherapie die im Protokoll vorgesehenen antiemetischen Medikamente, Die Übelkeit war in der TCEO-Gruppe signifikant geringer, als in der Placebogruppe ($p < 0,05$). Mehr als die Hälfte der Teilnehmer (36/54) berichteten über Schwindel und Sedierung als Nebenwirkungen. Mundtrockenheit, Verwirrtheit, Angstzustände und Herzklopfen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Sukpiriyagul, 2023).

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).

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).

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Cannabidiol und Medikamenten (CDI) untersucht. Bei 34 Arzneimitteln wurden welche festgestellt (4,6 CDIs/Krebspatient). Die meisten CDIs wurden als mittelschwer eingestuft. Die wichtigsten klinischen Risiken waren Depressionen des zentralen Nervensystems und Hepatoxizität. Die Krebsbehandlung scheint das Risiko nicht zu erhöhen. Das Absetzen von CBD scheint die konsequenteste Behandlung zu sein (Guedon, 2023).

Unerwünschte Wirkungen

Da die Berichtsqualität zu Nebenwirkungen sehr heterogen ist, fassen wir die Daten in einer Übersichtstabelle zusammen:

Nebenwirkung	Häufigkeit und Referenz
Euphorie	3,6% Polito, 2018; Tramer, 2001

Frühzeitiger Schwangerschaftsabbruch, Geburtsfehler, Entwicklungsverzögerungen des Embryos	Friedrich, 2016
Gefäßentzündungen	Birdsall, 2016
Halluzinationen	Tramer, 2001; Horsted, 2023
Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen, Bradyarrhythmie	Laish-Farkash, 2023
Hypotension	Tramer, 2001
Hypothermie	Birdsall, 2016
Müdigkeit/ Schläfrigkeit	Tramer, 2001; 4,4% Bar-Lev Schleider, 2022; 44% Clarke, 2022; AminiLari, 2022; Horsted, 2023; Sukpiriyagul, 2023
Mundtrockenheit	Birdsall, 2016; 6,7% Bar-Lev Schleider, 2022; AminiLari, 2022; Horsted, 2023; Sukpiriyagul, 2023
Muskelrelaxation	Tramer, 2001
Nicht-seminomatösen Keimzelltumoren des Hodens	Song, 2020
Psychoaktive Wirkung	4,3% Bar-Lev Schleider, 2022
Psychosen	Birdsall, 2016;
Schädigungen der Hirnsubstanz	Mandelbaum, 2017
Schwindel	Tramer, 2001; 10% Polito, 2018; 8,2% Bar-Lev Schleider, 2022; AminiLari, 2022
Sedierung	20% Polito, 2018; Sukpiriyagul, 2023
Tachykardie	Tramer, 2001

Übelkeit/ Erbrechen (auch Hyperemesis-Syndrom)	72% Clarke, 2022; AminiLari, 2022; Senderovich, 2022
Verminderte gastrointestinale Motilität	Tramer, 2001
Verschlechterte Lebensqualität	Wang, 2019
Verstimmung/Depression	Tramer, 2001; Hu, 2023
Wachstum ektopischer Ovarialtumore	Blanton, 2022

In einem Systematischen Review aus 39 Studien, an denen 12143 erwachsene Patienten mit chronischen Schmerzen (tumorassoziiert oder im Rahmen anderer Erkrankungen) teilnahmen, wurde gezeigt, dass unerwünschte Ereignisse unter den Nutzern von medizinischem Cannabis zur Behandlung chronischer Schmerzen weit verbreitet sind (Prävalenz: 26,0%; 95 % CI 13,2 % bis 41,2%), insbesondere psychiatrische unerwünschte Ereignisse (Prävalenz: 13,5%; 95 % CI 2,6% bis 30,6%). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Medikaments führen, kognitive unerwünschte Ereignisse, Unfälle und Verletzungen sowie Abhängigkeit und Entzugssyndrom weniger häufig auftreten und jeweils bei weniger als 1 von 20 Patienten zu beobachten sind. In Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit wurden mehr unerwünschte Ereignisse gemeldet (Test auf Interaktion $p < 0,01$) (Zeraatkar, 2022).

Bei Patienten, die sich einer Brustrekonstruktion unterzogen wurden perioperative Effekte von Marihuana untersucht. Aus der TriNetX-Suche hatten 327 Patienten zusätzlich eine ICD-10 Diagnose für Cannabiskonsum und 1118 für Tabakkonsum. Die Patienten der Cannabiskohorte hatten ein signifikant erhöhtes Risiko einer Infektion an der Operationsstelle. Bei Patienten, die Tabak konsumierten, war das Risiko einer Wunddehiszenz, eines notwendigen Débridements und einer Infektion der Operationsstelle signifikant erhöht. Die PearlDiver-Suche umfasste 472 Patienten mit einer aktiven Diagnose von sowohl Cannabis- als auch Tabakkonsum und 17.361 Patienten mit einer Diagnose von ausschließlich Tabakkonsum. Patienten mit einer Diagnose von Canna-

bis- und Tabakkonsum hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen, einschließlich Infektionen an der Operationsstelle, Wunddehiszenz, notwendige Inzisionen und Drainagen sowie Débridement (Garoosi, 2023).

101 Meta-Analysen wurden einbezogen (Beobachtungsstudien=50, RCTs=51). Bei Krebs verbesserten Cannabinoide die Schlafstörungen, hatten aber gastrointestinale Nebenwirkungen (n=2) (GRADE=moderat) (Solmi, 2023).

In einer Stichprobe der NHANES-Studie wurden Teilnehmer (20-59 Jahre) ohne Vorgeschichte von Krebs oder HIV (n = 18 753) nach ihrem Cannabiskonsum befragt. Häufiger Cannabiskonsum geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von akutem Erbrechen oder Durchfall einher (OR=1,4; 95% CI 1,04-1,9) (Vanderziel, 2023).

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. Eine Wirksamkeit bei therapieinduzierter Polyneuropathie konnte bisher nicht bewiesen werden.

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. Insbesondere gilt dies für moderne Immuntherapeutika, deren Wirkung nach 2 retrospektiven Studien deutlich vermindert wird. Die immer wieder behauptete antitumorale Wirksamkeit ist nicht nachgewiesen.

Literatur

1. Alderman B, Hui D, Mukhopadhyay S, Bouleuc C, Case AA, Amano K et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022; 31(1): 39.
2. AminiLari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*. 2022; 45(2).
3. 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.
4. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Sikorin I, Naftali T, Novack V. Adherence, Safety, and Effectiveness of Medical Cannabis and Epidemiological Characteristics of the Patient Population: A Prospective Study. *Frontiers in Medicine*. 2022; 9: 827849.
5. Barakji J, Korang SK, Feinberg J, Maagaard M, Mathiesen O, Gluud C et al. Cannabinoids versus placebo for pain: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PloS one*. 2023; 18(1): e0267420.
6. Belgers V, Rottgering JG, Douw L, Klein M, Ket JCF, van de Ven PM et al. Cannabinoids to Improve Health-Related Quality of Life in Patients with Neurological or Oncological Disease: A Meta-Analysis. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2023; 8(1): 41-55.
7. Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA. The Use of Medical Marijuana in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18(7): 40.
8. Blanton HL, McHann MC, De Selle H, Dancel CL, Redondo J-L, Molehin D et al. Chronic Administration of Cannabinoid Receptor 2 Agonist (JWH-133) Increases Ectopic Ovarian Tumor Growth and Endocannabinoids (Anandamide and 2-Arachidonoyl Glycerol) Levels in Immunocompromised SCID Female Mice. *Frontiers in pharmacology*. 2022; 13: 823132.
9. 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.

10. Clarke S, Butcher BE, McLachlan AJ, Henson JD, Rutolo D, Hall S et al. Pilot clinical and pharmacokinetic study of DELTA9-Tetrahydrocannabinol (THC)/Cannabidiol (CBD) nanoparticle oro-buccal spray in patients with advanced cancer experiencing uncontrolled pain. *PloS one*. 2022; 17(10): e0270543.
11. 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.
12. Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(7): 915-922.
13. 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.
14. 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.
15. Engels FK. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *The oncologist (Dayton, Ohio)*. 2007; 12(3): 291.
16. Friedrich J. The grass isn't always greener: The effects of cannabis on embryological development. *BMC pharmacology & toxicology*. 2016; 17(1).
17. Garoosi K, Lee N, Tuano KR, Lee ELH, Cohen J, Winocour J et al. Analysis of Complications in Patients With a History of Cannabis Use and Tobacco Use Undergoing Implant-Based Breast Reconstruction. *Aesthetic surgery journal*. 2023; 44(1): NP41-NP48.
18. 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.
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.

20. Guedon M, Le Bozec A, Brugel M, Clarenne J, Carlier C, Perrier M et al. Cannabidiol-drug interaction in cancer patients: A retrospective study in a real-life setting. *British journal of clinical pharmacology*. 2023; 89(7): 2322-2328.
21. Hardy J, Greer R, Huggett G, Kearney A, Gurgenci T, Good P. Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Double-Blind Study of Cannabidiol Oil for the Relief of Symptoms in Advanced Cancer (MedCan1-CBD). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022: JCO2201632.
22. Hauser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023; 6: CD014915.
23. 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.
24. Horsted T, Hesthaven KL, Leutscher PDC. Safety and effectiveness of cannabinoids to Danish patients with treatment refractory chronic pain-A retrospective observational real-world study. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2023; 27(2): 234-247.
25. Hu S, Lin A, Luo P, Zhang J. Association of cannabis use with depression among cancer patients. *Preventive medicine reports*. 2023; 35: 102304.
26. 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.
27. Laish-Farkash A, Vasilenko L, Moisa N, Vorobiof D. The Prevalence of Cannabis-related Arrhythmias in Patients with Cancer: Real-world Data Evidence of Patient-reported Outcomes. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2023; 25(4): 292-297.
28. Mandelbaum DE. Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. *Pediatric neurology*. 2017; 66: 12-20.

29. 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.
30. 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.
31. Nielsen S, Picco L, Murnion B, Winters B, Matheson J, Graham M et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2022a; 47(7): 1315-1330.
32. Nielsen SW, Hasselsteen SD, Dominiak HSH, Labudovic D, Reiter L, Dalton SO et al. Oral cannabidiol for prevention of acute and transient chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022b; 30(11): 9441-9451.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Senderovich H, Waicus S. A Case Report on Cannabinoid Hyperemesis Syndrome in Palliative Care: How Good Intentions Can Go Wrong. *Oncology research and treatment*. 2022; 45(7-8): 438-443.
37. 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.

38. Solmi M, De Toffol M, Kim JY, Choi MJ, Stubbs B, Thompson T et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2023; 382: e072348.
39. 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.
40. Sukpiriyagul A, Chartchaiyarek R, Tabtipwon P, Smanchat B, Prommas S, Bhamarapratana K et al. Oral Tetrahydrocannabinol (THC):Cannabinoid (CBD) Cannabis Extract Adjuvant for Reducing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *International journal of women's health*. 2023; 15: 1345-1352.
41. Tramer MR. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ. British medical journal (Clinical research ed.)*. 2001; 323(7303): 16.
42. 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.
43. Vanderziel A, Alshaarawy O. Cannabis use and gastrointestinal tract illnesses: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2018. *Drug and alcohol review*. 2023; 42(4): 785-790.
44. 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.
45. Zeraatkar D, Cooper MA, Agarwal A, Vernooij RWM, Leung G, Loniewski K et al. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open*. 2022; 12(8): 054282.

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.