

Update Cannabinoide

Was können die Cannabinoide ?

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg

Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

 Fakultät für
Medizin

KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

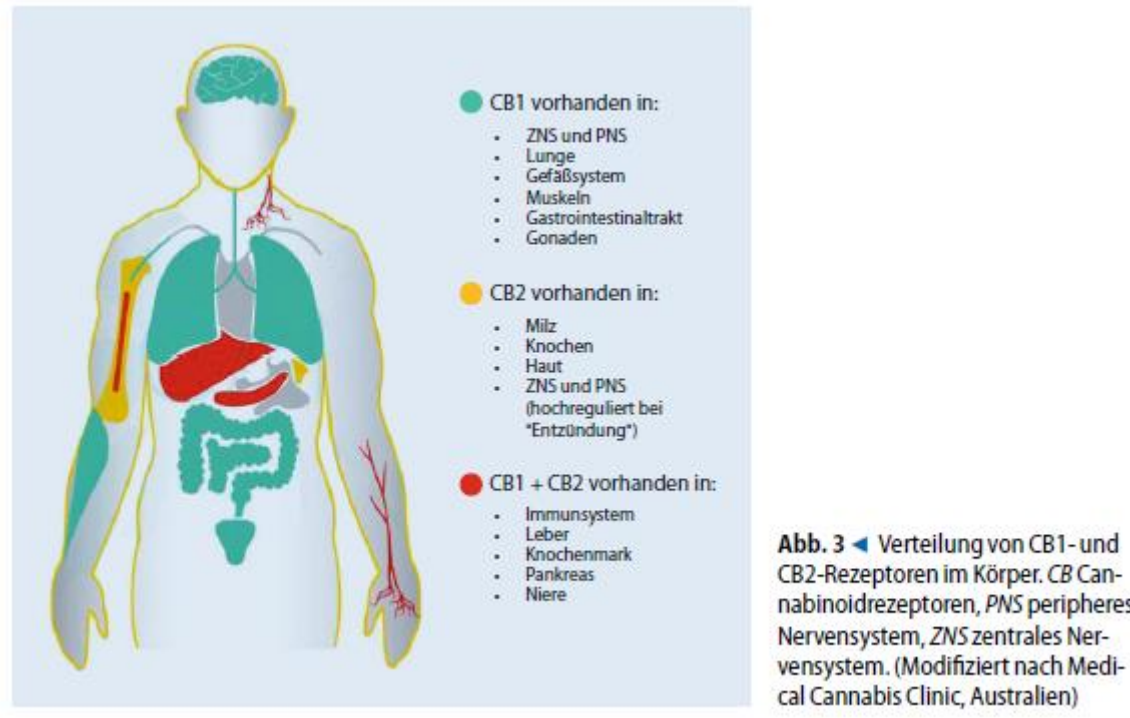
Conflict of Interest:

Vortragshonorare und Advisory Boards Wissenschaftsunterstützungen

Grünenthal, Gerot Lannacher, Gebro-Pharma, CSC-Pharma,
Böhringer Ingelheim, Sintetico, Reckitt Benkiser,
Fresenius, Bionorica, Trigal

Cannabis: Indikationen-Präparate-Wirksamkeit-Sicherheit

- **Allgemein**
- **Postoperativ – perioperative Auswirkung**
- **Cannabispräparate bei neuropathischen Schmerzen**
- **Cannabispräparate bei Tumor und Nicht-Tumor Schmerzen**
- **Einsatz von Cannabis in der Palliativmedizin**
- **Cannabistherapie in der Gliomtherapie**
- **Cannabispräparate bei Covidpatienten**
- **Zusammenfassung**



Endocannabinoide: Regulierender Rückkopplungseffekt

- Intensive Erregung durch Glutamat aus dem präsynaptischen Neuron führt zu Synthese von postsynaptischen Endocannabinoiden
- Retrograde Freisetzung in den synaptischen Spalt
- Aktivierung präsynaptischer CB Rezeptoren
- Freisetzung von Glutamat unterdrückt
- Aber: Retrograde Hemmung kann auch gegen Freisetzung inhibitorische Transmitter (z.B. GABA) gerichtet sein¹

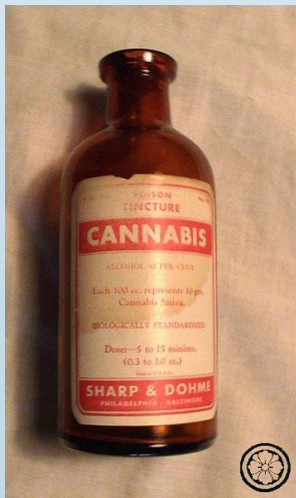
EC-CB System moduliert die neuronale Erregung im Sinne einer Filterfunktion gegen zu starke synaptische Prozesse (Exzitation wie Inhibition)

*Science 7 August 2009*¹ Spinal Endocannabinoids and CB1 Receptors Mediate C-Fiber–Induced Heterosynaptic Pain Sensitization
Alejandro J... Hans Ulrich Zeilhofer^{1,9}



- Cannabis

Pflanzliches Material oder Extrakte, die ca. 63 verschiedene Cannabinoide, Terpene oder Flavonoide etc. enthalten.



- Cannabinoide

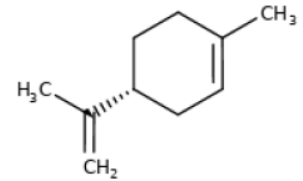
(Semi-)synthetisch oder aus der Pflanze gewonnene einzelne chemisch definierte Verbindungen



Terpene aus Cannabis s. (Cannabis Terpenoide)

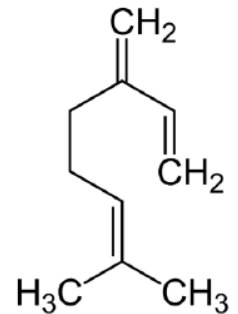
D-Limonen

- zweithäufigstes Terpenoid in der Natur, u.a. auch in Zitrus-Ölen
- hohe Bioverfügbarkeit, rasche Umverteilung
- anxiolytisch (Maus); Citrus-Duft-Therapie war anti-depressiv effektiv bei Menschen
- Radikalfänger



β-Myrcene (Chemovar „Harlequin“)

- anti-inflammatorisch (PG-E₂), analgetisch (via α₂-Adrenozeptor)
- sedierend + muskelrelaxierend
- mit THC „couch-lock“-Phänomen



„Courage zur Entourage“ oder „Das bringt uns nicht in Rage“ ? Ein pharmakologisches Fazit

- Entourage-Effekte sind etwas übliches bei Naturstoffgemischen
bekannt z.B. Johanniskraut, equine Estrogene
- Cannabis-Terpenoide können durchaus eigene Effekte haben wie andere Naturstoffe auch
- Es gibt keinen Entourage-Effekt, der nicht durch bereits vorhandene Wirkstoffe erreicht werden kann
- Cannabinoid-Entourage erfordert den Konsum von Blüten oder Extrakten
 - Strategie-Entscheidung zum Dronabinol-Wirkstoff
- Nebenwirkungen werden offensichtlich ausgeklammert
- Es ist nicht zu erwarten, daß Cannabinoid-Entourage-Stoffe eine Effektivität von Wirkstoffen erreichen, die in der EbM *first line* werden.

„Medizinische“ Cannabinoide Definitionen und Medikamente I



- **THC** (*Delta-9-Tetrahydrocannabinol*)– ist wenn nicht anders kenntlich gemacht – das in der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) vorkommende natürliche (-)-trans-Isomer des Delta-9-Tetrahydrocannabinol gemeint
- **Dronabinol = Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC):** Internationaler Freiname (INN) für THC. Wirkstoff hergestellt aus Nutzhanf von (Bionorica Ethics) Spectrum Therapeutics und THC-Pharm. In Apotheken in Form von Kapseln oder Lösung zubereitet (kein Fertigarzneimittel)
- **Marinol® ist** Dronabinol als Kapsel (Fertigarznei) in USA im Handel (importierbar) (2.5mg)

**Insgesamt in Cannabis sativa über 60 Cannabinoide*

Medizinische Cannabinoide Definitionen und Medikamente

- **Nabilone**[®] (UK and Europe): **Synthetisches** Derivat von Dronabinol = Als Cesamet[®] von der FDA zur chemotherapie-induzierten Übelkeit zugelassen, **Canemes**[®]
- **CBD** oder Cannabidiol ist das wichtigste **nicht psychotrope** Cannabinoid der Hanfpflanze – **kein Arzneimittel**
- **Sativex**[®], **Nabiximols**[®] (Dronabinol (THC)+ Cannabidiol (CBD): Oromukosalspray - Spray (zugelassen in Kanada 2005, UK, Spanien 2010; Deutschland, Dänemark usw. 2011, in Österreich zugelassen und erstattet seit Okt. 2019) **Indikation:** MS-induzierte Spastik
- **Epidiolex**[®] Cannabidiol zugelassen spez. Formen Epilepsie

¹ Die Rolle des nicht psychoaktiven Cannabidiol im Bereich der Schmerztherapie ist nicht ausreichend untersucht



Exogene Cannabinoide

- Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC)
 - → Partialagonist CB1/2
 - analgetisch
 - antispastisch
 - antiemetisch
 - appetitsteigernd
 - sedierend
- Cannabidiol
 - → Agonist/Antagonist CB 1 / 2,
 - → Hemmung FAAH-System
 - entzündungshemmend
 - antipsychotisch
 - anxiolytisch
 - Antikonvulsiv
 - analgetisch

„Recreational“



Wasserpfeife



Joint



Cookies



Cannabisharz

Medizinisch

- Cannabistee
- Vaporizer
- Tropfen
- Kapseln
- Spray (s.l.)



Effect	CBD	THC
Anti-inflammatory	+	+
Analgesic	+	+
Anti-allergic	+?	+
Anticonvulsant	++	-
Anxiolytic	++	-
Antipsychotic	+	-
Memory impairment (high dose)	-	+
Addiction reducing	++	+?
Neuroprotective	+	+
Cardioprotective	+	-?
Anti-diabetic	+	+?
Appetite, orixogenic	-	++
Nausea-reduction, anti-emetic	+	++
Anti-tumoral	++	+

Cannabis: Zusammenfassung

- Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) ist das wichtigste Cannabinoid
- THC wirkt an zentralen und peripheren CB-Rezeptoren
- Cannabidiol wirkt hat wenig psychotrope Wirkungen und kann unerwünschte psychologische Effekte von THC vermindern
- Endocannabinoide und Cannabinoide haben eine Filterfunktion an nozizeptiven und inhibitorischen Neuronen und können Akutschmerzen verstärken
- Die Pharmakokinetik von oralen, sublingualen und inhalatativen Formulierungen ist unterschiedlich und muss berücksichtigt werden

Therapeutische Optionen

Schmerz z.B. Fibromyalgie,
Phantomschmerzen,
schmerzhafte Muskel-Skelett-
Erkrankungen, diabetische und
andere Neuropathien
Zusatzmedikation für Opioid

Neurodegenerative Erkrankungen z.B.
Alzheimer-Krankheit, Multiple
Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose,
Schlaganfall (ischämisch),
Rückenmarksverletzung

Psychiatrische Erkrankungen, Angstzustände z.B. Alpträume,
Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen, Burn-Out-
Syndrom, ADHS, Tourette-Syndrom, TICS

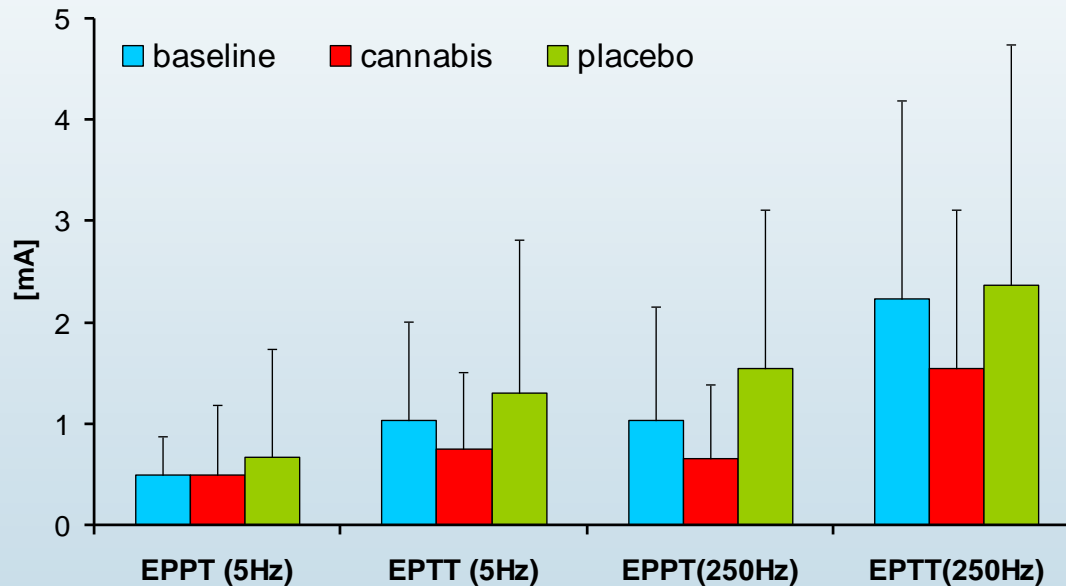
Palliativ: Appetitkontrolle - Übelkeit, Erbrechen

Anesthesiology 2008; 109:101-10

Copyright © 2008, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Lack of Analgesia by Oral Standardized Cannabis Extract on Acute Inflammatory Pain and Hyperalgesia in Volunteers

Birgit Kraft, M.D.,* Nathalie A. Frickey, M.D.,† Rainer M. Kaufmann, M.D.,‡ Marcus Reif, Ph.D.,§ Richard Frey, M.D.,|| Burkhard Gustorff, M.D.,# Hans G. Kress, M.D., Ph.D.**

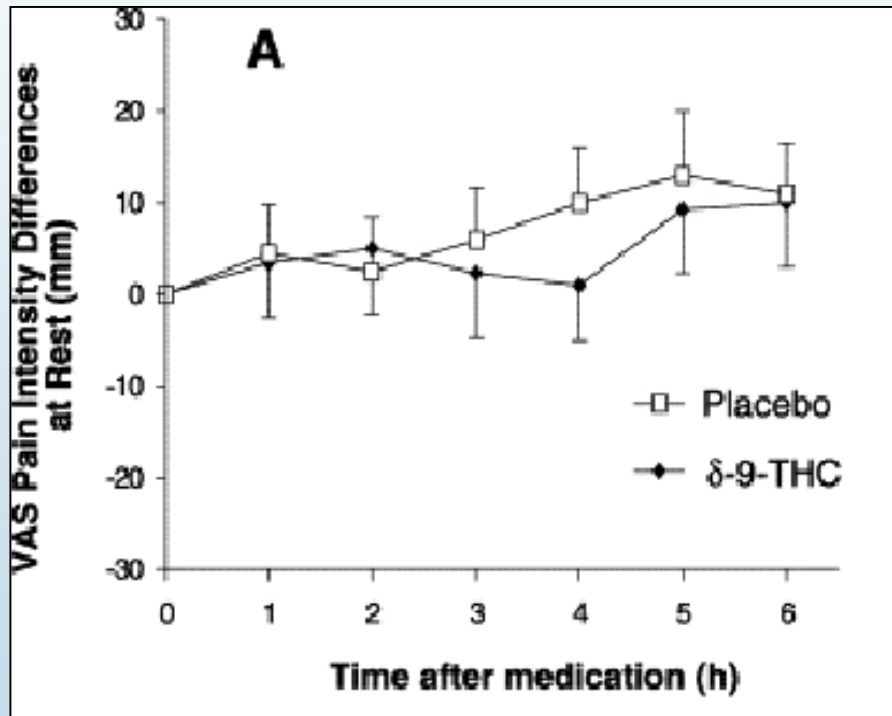


EPPT: Electrical pain perception threshold, EPTT: Electrical pain tolerance threshold

Significant decrease of EPPT and EPTT at 250 Hz in the cannabis group (n = 15; *P < 0.05).

Cannabinoide und Akutschmerz

Buggy DJ et al. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. Pain 2003



- 40 Frauen nach abdomineller Hysterektomie
- Start: 24h nach OP, zusätzlich PCA-Pumpe
- Bedarfsmedikation: Plazebo oder 5mg THC per os
- Schmerzmessung VAS 1 x h
- **Ergebnis: kein analgetischer Effekt des THC, keine NW**

Cannabinoide sind bei
Akutschmerz analgetisch nicht
wirksam

Eine rezente retrospektive Untersuchung zeigt deutlich, dass regelmäßiger Cannabiskonsum (oral und/oder inhalativ) die anästhetische Wirkung von Propofol signifikant beeinträchtigt. **Regelmäßige Nutzer von Hanfdrogen benötigten für die Einleitung einer Analgosedierung im Mittel 220 % mehr Propofol (44,81 statt 13,83 mg/kg), 14 % mehr Fentanyl und knapp 20 % mehr Midazolam.** Die genaue Ursache für dieses Phänomen ist derzeit noch nicht geklärt. Die Limitation der Studie liegt in der relativ geringen Fallzahl sowie den fehlenden Angaben über die wöchentlich konsumierte Cannabismenge und den Beikonsum von Tabak. In einer weiteren Studie benötigten Cannabiskonsumern eine signifikant höhere Dosis an Propofol, um das Einbringen einer Larynxmaske zu tolerieren.

6. Tardowski MA et al (2019) Effects of cannabis use on sedation requirements for endoscopic procedures.

J Am Osteopath Assoc 119:307–311

7. Richtig G, Bosse G, Arlt F, von Heymann C (2015) Cannabis consumption before surgery may be associated with increased tolerance of anesthetic drugs: a case report. Int J Case Rep Images 6(7):436–439

(http://www.ijcasereportsandimages.com/archive/2015/007-2015-ijcri/CR-10534-07-2015-richtig/jaoa_ijcri-1053407201534-richtig-full-text.php)

8. Flisberg P, Paech MJ, Shah T, Ledowski T, Kurowski I, Parsons R (2009) Induction dose of propofol in patients using cannabis. Eur J Anaesthesiol 26:192–195

Interaktionen auf Rezeptorebene im ZNS über CB1R und GABA A Werden hohe Dosen von Cannabis/THC über einen längeren Zeitraum verabreicht, kommt es (tierexperimentell) zu einer „downregulation“ von CB1R. Im ZNS sind CB1R zu 60 % mit GABAergen Neuronen vergesellschaftet. In kultivierten Hippocampuspräparaten führte die „downregulation“ der CB1R zu einer reduzierten GABAergen synaptischen Hemmung und neuronaler Hypererregbarkeit.

Da einer der Angriffspunkte von Anästhetika wie Propofol GABA-A- Rezeptoren sind, könnten auch Veränderungen der GABAergen Transmission durch THC eine Rolle bei dem beobachteten erhöhten Bedarf an Anästhetika und Analgetika spielen.

In verschiedenen Fallberichten wurden Kreislaufreaktionen bei Cannabiskonsumenten beschrieben: Bei niedrigen Dosen von THC werden vorwiegend sympathikotone Kreislaufreaktionen beobachtet (Tachykardie, gesteigerte Kontraktilität und Blutdruckanstieg), nach hohen Dosen hingegen überwiegen eher parasymphatische Effekte (Bradykardie, Hypotension, Synkopen) und vaskuläre Komplikationen (Koronarspasmen, Arrhythmien, zerebrale Ischämien).

Bei Patienten, die während der letzten 72 h vor einer Allgemeinnarkose Cannabis konsumiert hatten, traten postoperativ häufiger langanhaltende Tachykardien auf. Im Aufwachraum wurde zu dem eine verstärkte Neigung zu postoperativem „shivering“ bei Cannabisrauchern beobachtet.

14. Gregg JM et al (1976) Cardiovascular effects of cannabinal during oral surgery. Anesth Analg 55:203–213

Potenzielle Risiken bei Cannabiskonsumenten

- Erhöhter Bedarf an Propofol und Analgetika
- Tachykardien, Arrhythmieneigung
- Erhöhtes Thromboserisiko
- Verstärkte Neigung zu „shivering“ postoperativ
- Chronische obstruktive Bronchitis, hyperreagibles Bronchialsystem
- Postoperative Entzugssymptomatik

Cannabisentzug (CWS) in der perioperativen Phase Tierexperimentelle und humane Studien zeigen, dass ein plötzliches Absetzen von Cannabis nach längerem und regelmäßigem Konsum zu spezifischen Entzugssymptomen führen kann. Diese Entzugssymptome stellen sich in erster Linie als psychische und weniger als körperliche Symptome dar, die in der Regel mild verlaufen und keinen stationären Aufenthalt erfordern.

Die Intensität der Entzugssymptome hängt von mehreren Faktoren ab: Dauer und tägliche Dosis, Geschlecht sowie genetische und epigenetische Faktoren. Frauen leiden meist an stärkeren Entzugsbeschwerden als Männer. Auf ZNS-Ebene beginnt die Umstellung der CB1-Rezeptorfunktion ca. 2 Tage nach Beendigung des Cannabiskonsums und erreicht nach etwa 4 Wochen wieder einen normalen Funktionszustand.

9. Alexander JC, Joshi GP (2019) A review of the anesthetic implications of marijuana use. Proc (Bayl Univ Med Cent) 32(3):364–371

Cannabisentzugssymptome

Nervosität, Angst, Aggressivität, Unruhe, Schlafstörungen, lebhafte Träume und Alpträume, Depressionen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Magenschmerzen, Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Craving.

**Beginn: 2 Tage nach Stopp, Dauer bis zu 28 Tage.
Neurobiologische Vorgänge können zu einer Art „Langzeitgedächtnis“ für Cannabiskonsum führen und das „Craving“ über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten.**

Therapiemöglichkeiten bei Cannabisentzugssyndrom

In Fallberichten werden gute Erfahrungen mit Gabapentin und oralen THC-Analoga (Dronabinol, Canemes®) bei CWS beschrieben. Auch Mirtazapin kann bei CWS-bedingten Schlafstörungen eingesetzt werden.

In kleineren Studien mit verschiedenen Antidepressiva zeigte sich sogar eine Verschlechterung der Symptomatik mit Venlafaxin, während Atomoxetin, Lithium, Buspiron und Divalproex keine relevante Wirkung aufwiesen.

21. Bonnet U, Preuss UW (2017) The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil* 8:9–37



Aktuelle Reviews - Cannabinoide

- Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. Johal H. et.al.: Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. **2020** Feb 19;13:
- Cannabinoids in the Treatment of Back Pain. Kim TE. et.al: Neurosurgery. **2020** Feb 25:
- Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. Capano A, Weaver R, Burkman E.: Postgrad Med. **2020** Jan;132(1):56-61.
- Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? Maharajan MK, et.al.: J Anesth. **2020** Feb;34(1):95-103

Cannabinoide bei chronischen neuropathischen Schmerzen – Systematischer Review

J Oral Facial Pain Headache. 2015;29(1):7-14. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF.

- 13 RCT-Studien erfüllten die strengen Qualitätskriterien
- Cannabinoide **können** bei sonst therapieresistenten Schmerzen effektive Schmerzlinderung bringen
- Weitere hochqualitative Studien sind notwendig um Informationen zur Therapiedauer und zur besten Form der Applikation zu bekommen



Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov; 72(5): 735–744. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials

Mary E Lynch and Fiona Campbell

- 18 RCT-Studien erfüllten die Qualitätskriterien
- Dieser systematische Review zeigte dass Cannabinoide bescheiden wirksam sind aber eine **sichere** Behandlung bei vor allem neuropathischen Schmerzen darstellen

Clinical Review & Education

July 2015

JAMA

Clinical Crossroads

Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems A Clinical Review

Kevin P. Hill, MD, MHS

Mehrere der 18 randomisierten klinischen Studien zum Schmerz (6 bei neuropathischen Schmerzen, 12 bei Muskelschmerzen bei MS) zeigten zum Teil positive Ergebnisse, was "andeutete" dass Cannabis **wirksam sein könnte!**

THC/CBD Spray bei peripheren schmerzhaften Neuropathien

Eur J Pain. 2014 Aug;18(7): A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment.

Serpell M1, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, Ehler E.

- N= 128 (Verum), 118 (Placebo), Krankheit: PNP mit Allodynie
- **THC/CBD(2,7mg/2,5mg) Spray** zusätzlich zur bisherigen Therapie,
- Reduktion des Schmerzwertes
(aber statistische Signifikanz **knapp verfehlt**)
- THC/CBD Spray wurde gut toleriert

A pump action oromucosal spray was used to deliver study medication. Each 100 μ L spray of THC/CBD delivered 2.7 mg of THC and 2.5 mg of CBD to the oral mucosa, and each spray of placebo delivered the excipients plus colorants. Both THC/CBD spray and placebo contained peppermint oil to blind the smell and taste. **Patients self-administered the medication to their optimal dose, but were restricted to a maximum of eight sprays in a 3-h period up to a maximum of 24 sprays per 24-h period. Initially, patients began at a maximum of one spray per 4-h period.** Thereafter patients were advised to self-titrate their medication to symptom relief or maximum dose, but increases were limited to a maximum of 50% of the previous day's dose.

Langzeitdaten von THC/Cannabidiol bei Spastik

Paolicelli D.: Long-Term Data of Efficacy, Safety and Tolerability in a Real Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients. J Clin Pharmacol. 2015 Nov 26.



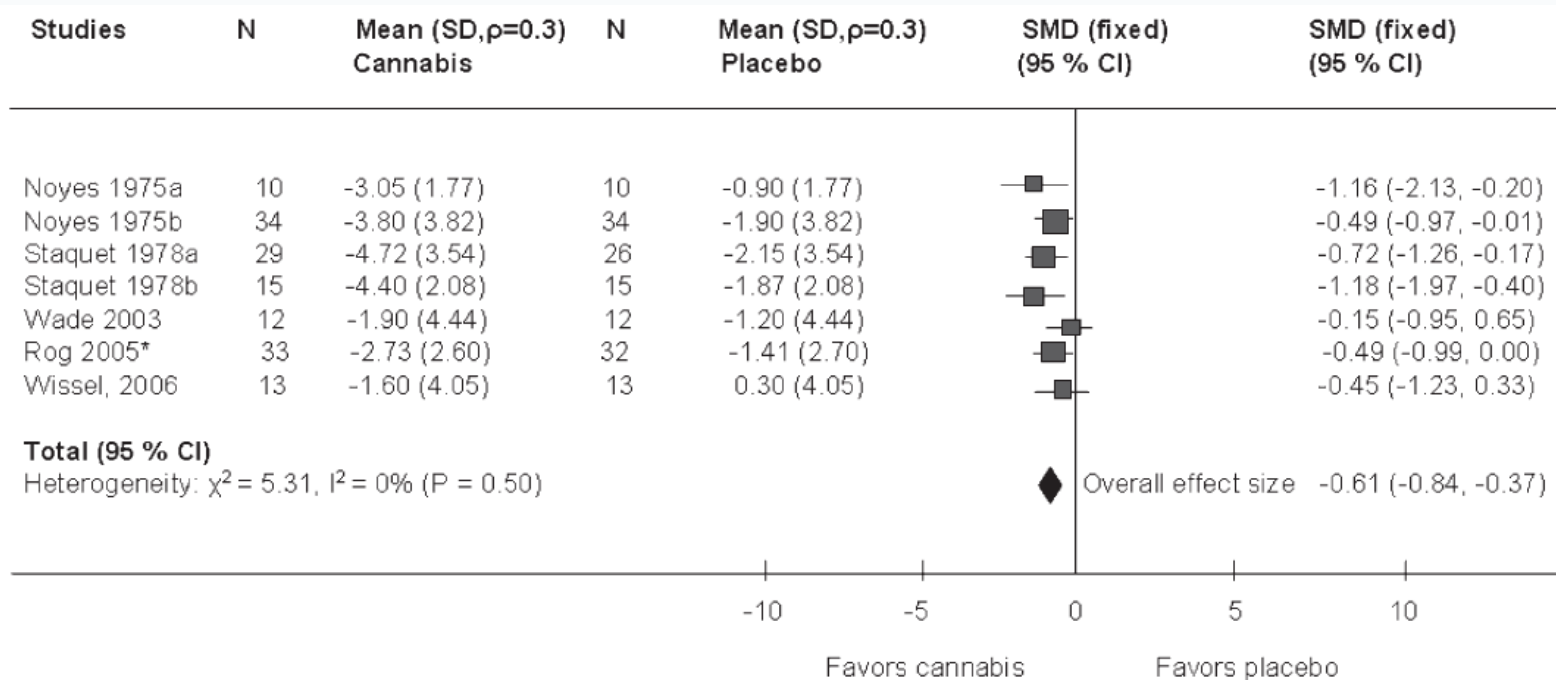
- N=102 MS Patienten ; Verbrauch : 6.5 ± 1.6 Sprühstöße/d.
- Der Spastizitätsscore reduzierte sich im Mittel um 2.5 ± 1.2 ($p < 0.0001$)
- Bei 58 Patienten (56.9%) wurde der Schmerzscore NRS erfasst
- Bei 46 Patienten (45.1%) wurde der IPSS (International Prostatic Symptoms Score) Score erfasst – auf beiden Scores zeigten sich signifikante Verbesserungen
- 37 Patienten (36.2%) brachen die Behandlung ab
- Das Auftreten von "Adverse Events (AEs)" lag bei 40.2%

Zusammenfassung: Die Behandlung mit THC/CBD Spray

"appears to be a valid answer to some of the unmet needs in MS patients"

There is evidence for the use of cannabinoids for symptomatic treatment of multiple sclerosis.

- *Bazinski H, Jensen HB, Stenager E. Ugeskr Laeger. 2015 May 11;177(20):956-60.*



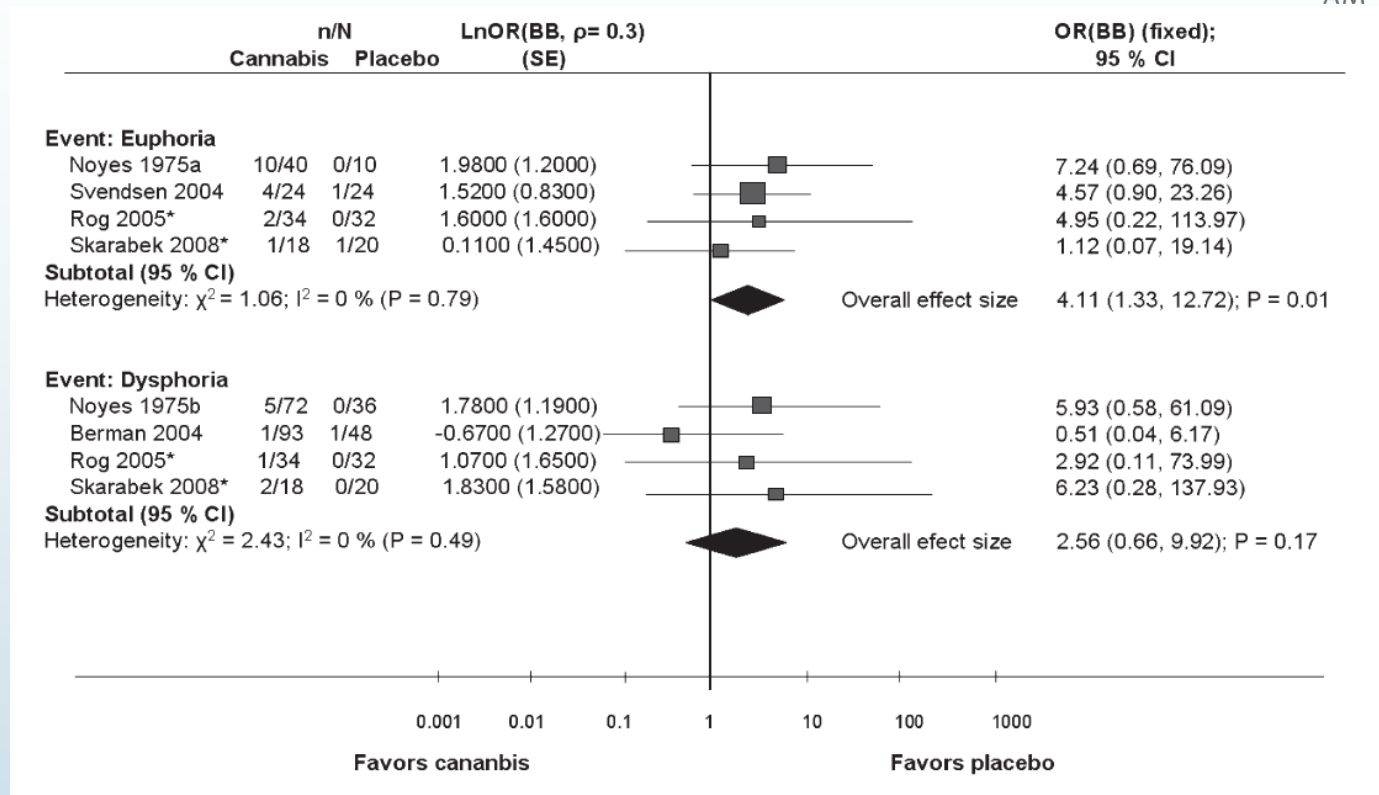
Meta-analysis of efficacy: intensity of pain by visual analog scale (VAS).

* Parallel design.

SD = standard deviation; r = within-patients coefficient;

SMD = standardized mean differences; CI = confidence interval.

Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain. Pain Medicine 2009; 10(8):1353-1368

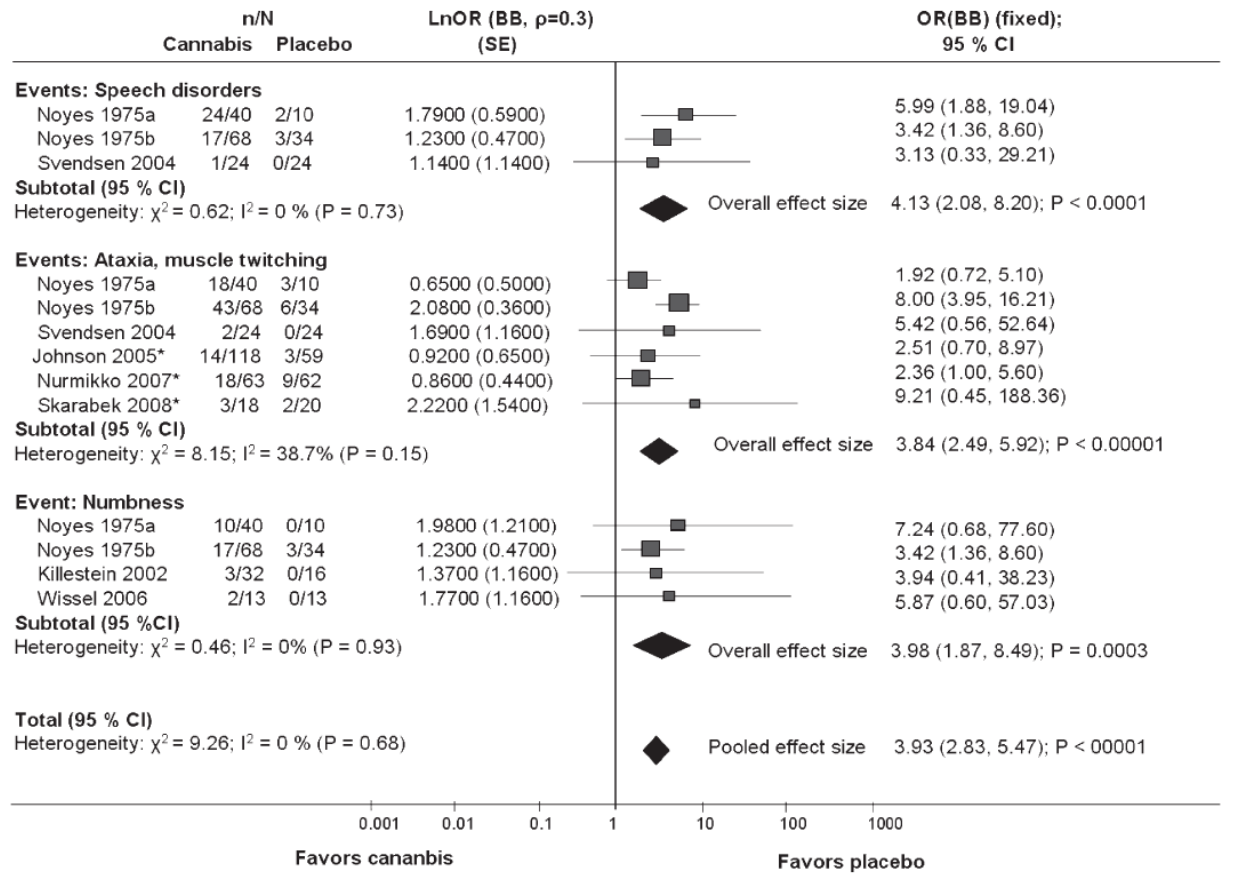


Meta-analysis of events related to mood disturbances.

* Parallel design.

OR = odds ratio; SE = standard error; CI = confidence interval; r = within-patients coefficient; BB = Becker Balagtas method.

Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain. Pain Medicine 2009; 10(8):1353-1368



Meta-analysis of events affecting motor function.

* Parallel design.

OR = odds ratio; SE = standard error; CI = confidence interval; r = within-patients coefficient; BB = Becker Balagtas method.

Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain. Pain Medicine 2009; 10(8):1353-1368

Abstract

Cannabinoids are known to have analgesic properties. We evaluated the effect of oro-mucosal sativex, (THC: CBD), an endocannabinoid system modulator, on pain and allodynia, in 125 patients with neuropathic pain of peripheral origin in a five-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel design trial. Patients remained on their existing stable analgesia. A self-titrating regimen was used to optimise drug administration. Sixty-three patients were randomised to receive sativex and 62 placebo. The mean reduction in pain intensity scores (primary outcome measure) was greater in patients receiving sativex than placebo (mean adjusted scores 1.48 points vs. 0.52 points on a 0–10 Numerical Rating Scale ($p = 0.004$; 95% CI: 1.59, 0.32)). **Improvements in Neuropathic Pain Scale composite score ($p = 0.007$), sleep NRS ($p = 0.001$), dynamic allodynia ($p = 0.042$), punctate allodynia ($p = 0.021$), Pain Disability Index ($p = 0.003$) and Patient's Global Impression of Change ($p < 0.001$) were similarly greater on sativex vs. placebo. Sedative and gastrointestinal side effects were reported more commonly by patients on active medication. Of all participants, 18% on sativex and 3% on placebo withdrew during the study. An open-label extension study showed that the initial pain relief was maintained without dose escalation or toxicity for 52 weeks.**

Table 2
Patient characteristics

	Sativex (N = 63)	Placebo (N = 62)
Age, yr mean (SD)	52.4 (15.8)	54.3 (15.2)
Women, N (%)	35 (55.6)	39 (62.9)
White, N (%)	61 (97)	60 (97)
Weight, kg mean (SD)		
Men	79.9 (16.7)	86.8 (16.7)
Women	72.0 (18.2)	72.7 (17.3)
Duration of pain, yr mean (SD)	6.4 (5.7)	6.2 (6.4)
Underlying diagnosis		
Subjects (%)		
Postherpetic neuralgia	10 (16)	7 (11)
Peripheral neuropathy	13 (21)	12 (19)
Upper limb	2	1
Lower limb	5	4
Face/neck/trunk	6	7
Focal nerve lesion	26 (41)	28 (45)
Upper limb	8	7
Lower Limb	10	11
Face/neck/trunk	8	10
Radiculopathy	7 (11)	6 (10)
CRPS type II	7 (11)	8 (13)
Other	0 (0)	1 (2)
Prior cannabis use N (%)	13 (21)	12 (19)
Concomitant medication		
Subjects N (%)		
Antiepileptic	21 (33)	21 (34)
Tricyclic	16 (25)	21 (34)
Opioid	40 (63)	46 (74)
Strong ^a	7 (11)	8 (13)
Weak ^b	33 (52)	38 (61)
Analgesic, non-opioid	10 (16)	6 (10)
Anti-inflammatory	10 (16)	15 (24)
Pain NRS, mean (SD)	7.3 (1.4)	7.2 (1.5)
NPS composite score, mean (SD)	61.1 (13.0)	62.4 (13.7)
Dynamic allodynia NRS, mean (SD)	5.4 (2.7)	5.0 (3.4)
Punctate allodynia NRS, mean (SD)	7.3 (1.8)	7.4 (2.1)
Punctate allodynia, pressure g, mean (SD)	68.8 (47.7)	83.0 (77.4)
Pain Disability Index (PDI) mean (SD)	40.9 (14.7)	42.1 (13.4)
Sleep disturbance NRS, mean (SD)	3.0 (0.8)	3.0 (0.9)
GHQ-12, mean (SD)	17.2 (7.3)	17.6 (6.5)

^a Morphine, methadone, oxycodone, pethidine.

^b Tramadol, codeine, dihydrocodeine, dextropropoxyphene.

After satisfactory completion of initial dosing, patients began home dose titration and were allowed a maximum dose of 8 sprays per 3-hour interval and a maximum of 48 sprays per 24 h. At the next visit (after 7–10 days) titration, compliance and adverse events were reviewed, and patients advised on how to optimise dosing for the rest of the study period. Those patients who satisfactorily completed the trial were offered the opportunity to participate in a common open-label extension study of sativex.

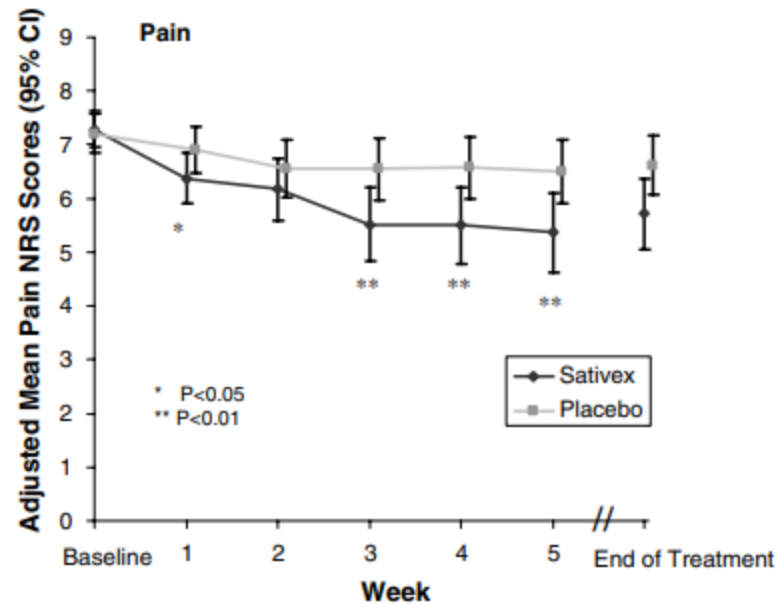


Fig. 2. Reduction of global neuropathic pain NRS scores in the two groups during the trial. First-week: home-titration; subsequent four weeks: maintenance therapy. Weekly mean pain scores were obtained from pain diaries. End-point scores were obtained from diary entries during the last 7 days, or last 3 days in case of withdrawal, for the ITT analysis. Error bars represent 95% confidence intervals.

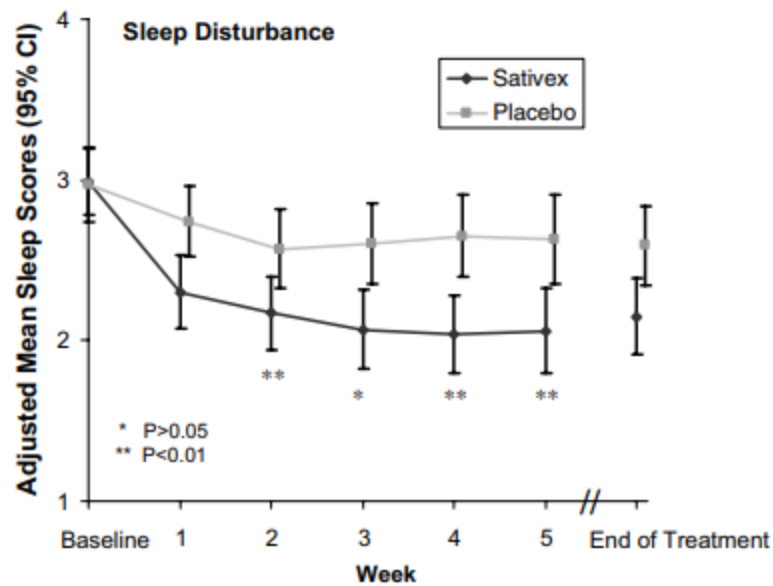


Fig. 3. Reduction in sleep disturbance scores in the two groups during the trial. For details, see text, and legend for Fig. 2.

Table 2 Randomized Clinical Trials and Extension Studies of THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in Neuropathic Pain

Reference	Neuropathic Pain Study	Randomized/Entered Extension Study, n	Completed, n	Treatment Duration	Change in Pain 0–10 NRS for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) vs Placebo	p-value
[87]	Multiple sclerosis	66	64	4 weeks	−2.7 vs −1.4 (Δ 1.3)	0.005
[88]	Multiple sclerosis (open-label extension of ⁸⁷)	63	34 (1 year) 28 (2 years)	2 years	−2.9 [†]	N/A
[89]	Multiple sclerosis	339	297	14 weeks	−1.93 vs −1.76 (Δ 0.17)	0.47
[90]	Multiple sclerosis or other defects of neurological function	70	63	3 weeks	−1.3 vs −0.9 (Δ 0.4) [§]	0.33
[92]	Spinal cord injury	116	106	3 weeks	−0.74 vs −0.69 (Δ 0.05)	0.71
[93]	Brachial plexus avulsion	48	45	2 weeks	Δ −0.58 vs placebo [§]	0.005
[94]	Allodynia	125	105	5 weeks	−1.48 vs −0.52 (Δ 0.97)	0.004
[95]	Allodynia	246	173	14 weeks	Δ −0.34 vs placebo	0.139
[96]	Diabetes	297	230	14 weeks	−1.67 vs −1.55 (Δ 0.12)	0.63
[97]	Allodynia or diabetes (open-label extension of ^{95,96})	380 (176 allodynia, 204 diabetes)	234 (100 allodynia, 134 diabetes)	38 weeks	−2.7 vs baseline [‡]	N/A
[98]	Chemotherapy-induced	18	16	6 weeks	−1.25 vs −0.44 (Δ 0.81)	0.29

Notes: [†]Mean pain 0–10 NRS score in patients completing 2 years' follow-up; [§]0–10 Box Scale score; [‡]Pain 0–10 NRS score decreased over time from a mean of 6.9 points (baseline in the parent studies) to a mean of 5.5 points (end of parent studies), to a mean of 4.2 points (end of open-label treatment) in remaining patients.

Abbreviation: NRS, numerical rating scale.

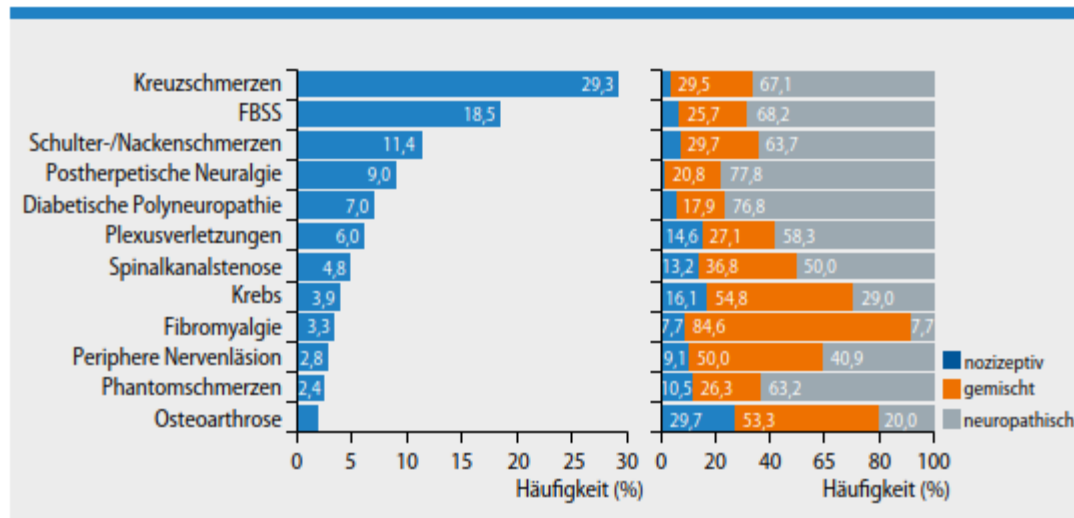


Abb. 1: Übersicht über die ICD-10-Diagnosen der mit THC:CBD behandelten Patienten (links) und die zugehörige klinische Phänomenologie (nach PDQ₇) je ICD-10-Gruppe (rechts)

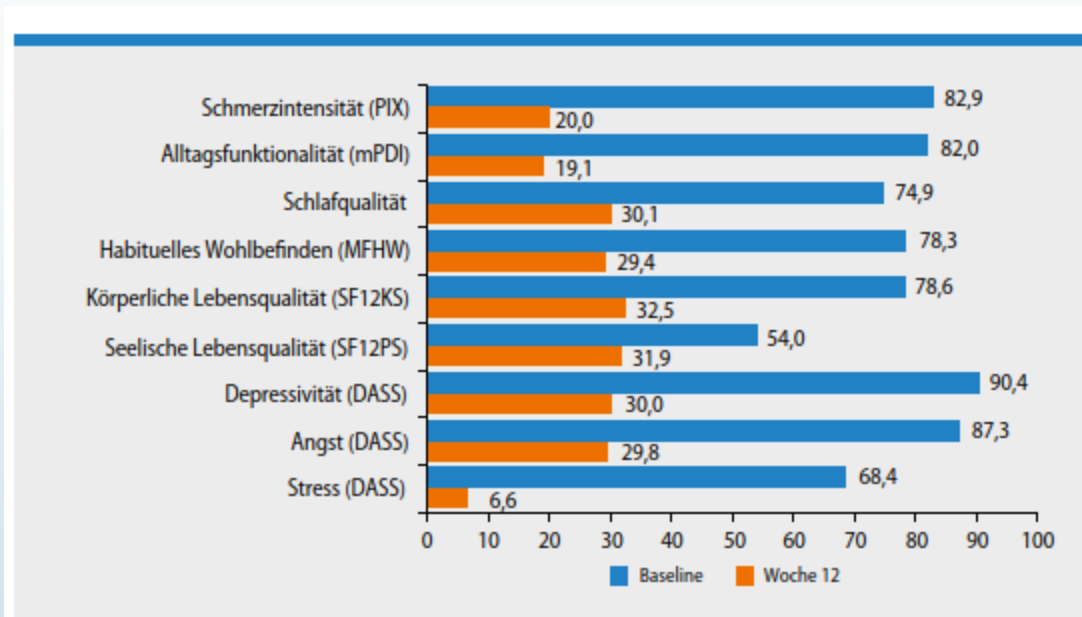


Abb. 2: Übersicht über den Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Beeinträchtigungen vor (blau) und nach (orange) einer 12-wöchigen Behandlung mit dem THC:CBD-Oromucosalspray

Dosistitration und Dosisexposition

Im Mittel erfolgte die initiale THC:CBD-Zusatzbehandlung mit $2,6 \pm 0,7$ (Median 3, Spannweite 1–4) Sprühstößen pro Tag und wurde im Verlauf der Titrationsphase bis zum Ende der vierten Behandlungswoche auf $7,1 \pm 1,4$ (Median 7, Spannweite 3–11) Anwendungen pro Tag erhöht

Die entsprechenden Wirkstoffdosierungen lagen an Tag 1 der Anwendung bei $7,0 \pm 1,9$ (Median 8,1, Spannweite 2,7–10,8) mg THC beziehungsweise $6,5 \pm 1,8$ (Median 7,5, Spannweite 2,5–10,0) mg CBD und stiegen im Verlauf der 12-wöchigen Evaluationsphase auf $19,2 \pm 3,8$ (Median 18,9, Spannweite 8,1–29,7) mg THC beziehungsweise $17,8 \pm 3,5$ (Median 17,5, Spannweite 7,5–27,5) mg CBD an.

Insgesamt ergab sich über den 12-wöchigen Beobachtungszeitraum kumulativ eine durchschnittliche Dosisexposition von $1.143,5 \pm 479,0$ (Median 1.266, Spannweite 56,7–2.135,7) mg THC und $1.058,8 \pm 443,5$ (Median 1.173, Spannweite 52,5–1.977,5) mg CBD.

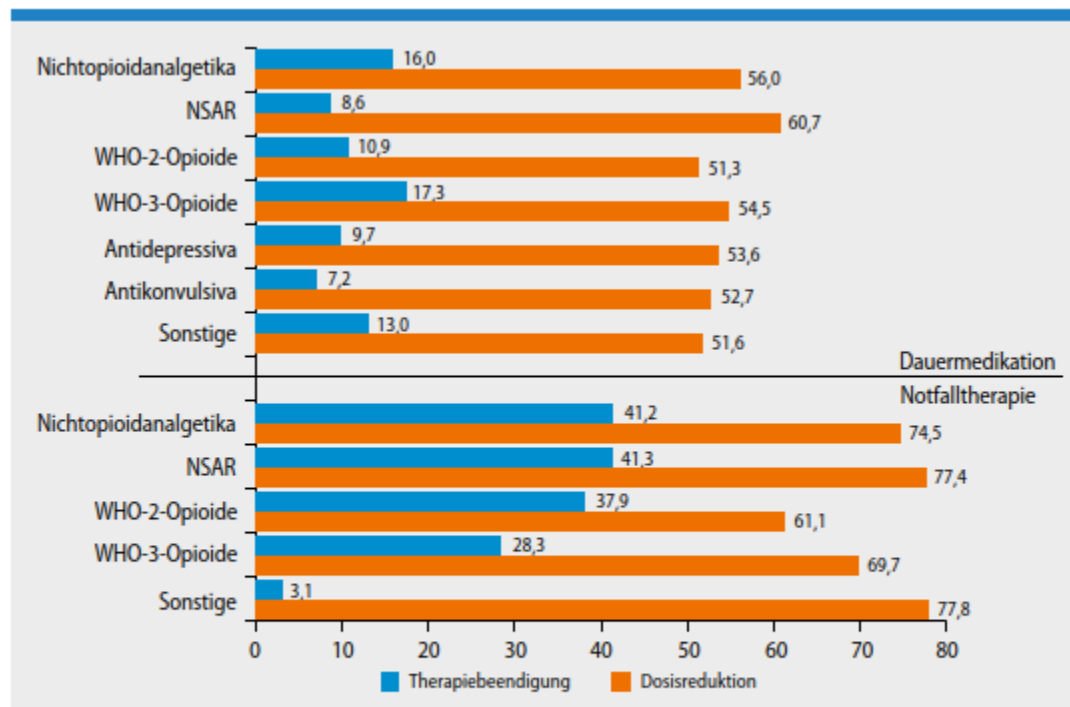


Abb. 5: Beobachtete/dokumentierte Änderungen (Dosisreduktion, orange; Therapiebeendigung, blau) des Behandlungsbedarfs mit Analgetika/Ko-Analgetika bezüglich Dauer- (oben) und Notfall-/Rescue-Therapie (unten) unter THC:CBD

Medizinisches Cannabis oder cannabisbasierte Medikamente zur Schmerztherapie: Aktueller Wissenstand

■ Cannabis bei neuropathischen Schmerzen:

Cannabisbasierte Medikamente können als **Drittlinientherapie für neuropathische Schmerzen** eingesetzt werden¹

Eine Cochrane Analyse zeigt einen geringen - in manchen Studien aber einen schwach signifikanten –Effekt²

Recent high quality reviews find cannabinoids may have **modest effects** in MS for pain or spasticity.³

1 Petzke F et.al.:Schmerz 2019, S. 454

2Mücke M et.al.: (2018)Cochrane DatabseSystRev.3:CD12182

3Suzanne Nielsen et.al.: The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Reviews
Curr Neurol Neurosci Rep. 2018 Feb 13;18(2):8.

- Es sind keine Daten für den Einsatz von Cannabisprodukten bei Kindern und Jugendlichen oder Patienten mit relevanten körperlichen Begleiterkrankungen, Epilepsie und seelischen Störungen inklusive früherer und aktueller Substanzabhängigkeit verfügbar.
- **Im Falle des Einsatzes von Cannabisprodukten könnten die aktualisierten Empfehlungen zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS;) analog verwendet werden (vor Therapiebeginn festgelegte Ziele der Schmerzreduktion und/ oder Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit; sorgfältige Überwachung der Wirkung und möglicher Komplikationen;)**

Table 1 European Federation of Neurological Societies Recommended Treatment for Common Neuropathic Pain Conditions

Condition	First Line	Second or Third Line
Diabetic neuropathic pain	Duloxetine Gabapentin Pregabalin Tricyclic antidepressants Venlafaxine extended release	Opioids Tramadol [†]
Post-herpetic neuralgia	Gabapentin Pregabalin Tricyclic antidepressants Lidocaine plasters [§]	Capsaicin Opioids
Classical trigeminal neuralgia	Carbamazepine Oxcarbazepine	Surgery
Central pain	Gabapentin Pregabalin Tricyclic antidepressants	Cannabinoids (multiple sclerosis) Lamotrigine Opioids Tramadol (spinal cord injury)

Notes: Adapted with permission from Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113–e88.³² [†]Tramadol may be considered first line in patients with acute exacerbations of pain especially in combination with acetaminophen. [§]Lidocaine is recommended in elderly patients.

Cancer pain

Two SRs (^{19, 21}) analyzed the same 2 RCTs with 307 patients and a study duration of 2 and 3 weeks, respectively. In both quantitative analyses, the significance levels of the cannabinoid– placebo comparison with regard to at least 30% pain relief were just above the threshold of $p \leq 0.05$. No statistically significant differences in tolerability and safety were found between cannabinoid and placebo (¹⁹). One SR concluded that given the limited data available it was not possible to recommend the use of cannabinoids to treat cancer pain (¹⁹).

¹⁹ Mücke M et al.; *Cannabinoids in palliative care: systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety. Schmerz* 2016.

²¹ Whiting PF et al.; *Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA* 2015.

Häuser W et al.; Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. Deutsches Ärzteblatt International; 2017.

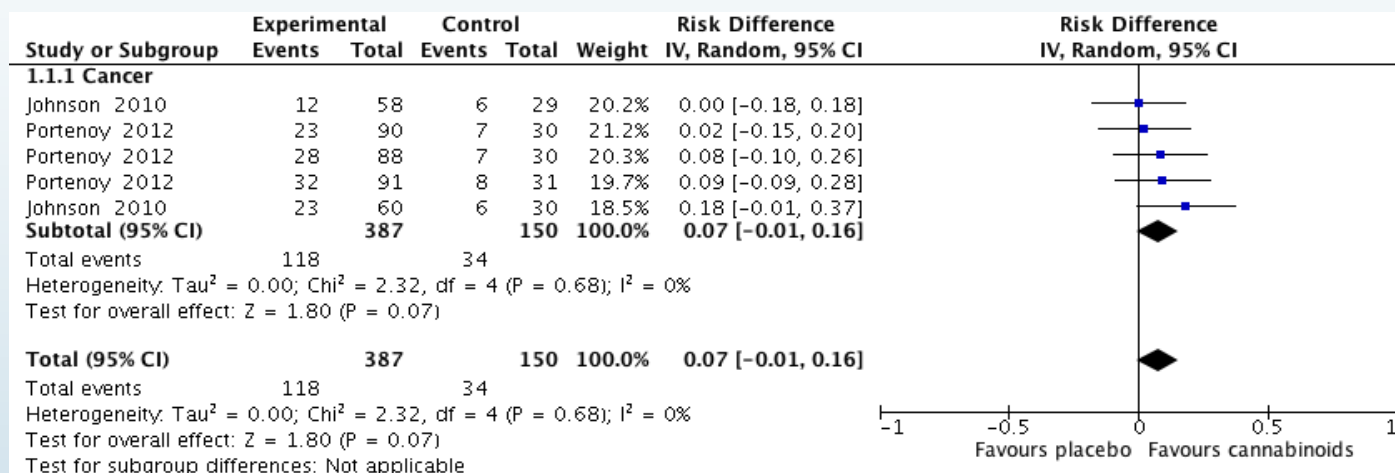
eTABLE 4

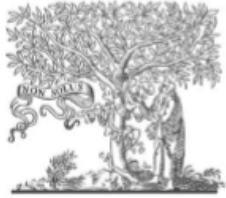
Efficacy of cannabinoids in cancer pain—systematic reviews of randomized controlled trials

First author Year (Reference)	Databases and period of literature search	Efficacy [95% CI] Number of studies/patients	Tolerability and safety [95% CI] Number of studies/patients	Authors' conclusion
Mücke 2016 (19)*	CENTRAL, PsycINFO, PubMed, Scopus and clinicaltrials.gov until April 2015	RD ($\geq 30\%$ pain relief): 0.07 [−0.0; 0.16] 2/387	Discontinuation rate due to adverse events: RD: 1.15 [0.80; 1.60]; 4/825 Serious adverse events: RD: 1.12 [0.86; 1.46]; 4/825	Due to inadequate data, it is currently not possible to make recommendations for the use of cannabis or cannabinoids.
Whiting 2015 (21)	28 databases and gray literature until April 2015	OR ($\geq 30\%$ pain relief): 1.41 [0.99; 2.00] 2/387	No separate analysis for cancer pain	No specific conclusion for cancer pain

* Systematic review from the authors' working groups
CI, confidence interval; OR, odds ratio; RD, risk difference; SMD, standardized mean difference

1. $\geq 30\%$ Schmerzreduktion





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 37–43

Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer

Lihi Bar-Lev Schleider^{a,b}, Raphael Mechoulam^c, Violeta Lederman^b, Mario Hilou^b, Ori Lencovsky^a, Oded Betzalel^b, Liat Shbiro^a, Victor Novack^{a,*}

^a *Clinical Cannabis Research Institute, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Be'er-Sheva, Israel*

^b *Research Department, Tikun Olam LTD, Israel*

^c *Institute for Drug Research, School of Pharmacy, the Hebrew University of Jerusalem, Israel*

Der Anteil der Patienten, die ihre Schmerzen auf einer visuellen Analogskala **mit 8 bis 10 von maximal 10 einstuft**, ist von **52,9 % vor Beginn der Behandlung** auf unter **4,6 % gesunken**. Gleichzeitig sagten **36,0 % der Patienten**, dass sie die **Opioide**, die sie zuvor zur Schmerzbehandlung erhalten hatten, **abgesetzt hätten**, weitere 9,9 % hatten die Dosis reduziert. Etwa gleich viele Patienten hatten andere Schmerzmittel wie Steroide (31,7 %) oder Analgetika/Antipyretika (31,6 %) abgesetzt.

Für die Praxis:

Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann ein Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein (individueller Heilversuch). Wenn dadurch ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte die Therapie fortgesetzt werden.

Medizinisches Cannabis oder cannabisbasierte Medikamente zur Schmerztherapie: Aktueller Wissenstand

■ Cannabis bei Krebschmerzen:

Nabiximols-Spray bzw. andere Cannabinoide können bei

Krebschmerzen ohne Linderung durch Opioide oder andere etablierte Schmerzmedikamente als individueller Heilversucher¹ erwogen werden

Ergebnisse in kontrollierten Studien bisher unzureichend³ in Anwendungsbeobachtungen zum Teil positiv²

1 Petzke F et.al.:Schmerz2019, S. 454

2 Bar-LevSchleider L Mechulam Ret.al.EUR J Intern Med.2018:

3 Boland EG.et.al.: Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. BMJ Support Palliat Care. 2020 Mar;10(1):14-24

Medizinisches Cannabis oder cannabisbasierte Medikamente zur Schmerztherapie: Aktueller Wissenstand

■ Cannabis bei nichtneuropathischen, nichttumorbedingten Schmerzen

In Ausnahmefällen können cannabisbasierte Medikamente nach sorgfältiger Prüfung als individueller Heilversuch¹ erwogen werden.

Die Studienergebnisse sind „mäßig“.²

Etablierte Verfahren sollten vorher auf ihre Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit überprüft werden.

1 Petzke F et.al.:Schmerz2019, S. 454

2 Johal H,et.al.: Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2020 Feb 19;13: Cannabisinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Medizinisches Cannabis oder cannabisbasierte Medikamente bei chronischen Schmerzen: Aktueller Wissenstand

- **Kernaussage: Keine Evidenz für einen Unterschied zwischen medizinischem Cannabis oder cannabis-basierte Medikamente hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit ¹**

Therapeutic Options

Pain

e.g. Fibromyalgia, phantom pain, painful musculo-skeletal disorders
Diabetic and other neuropathies
Add-on medication to opioids

Neurodegenerative disorders
e.g. Alzheimer's disease, multiple sclerosis,
amyotrophic lateral sclerosis,
Stroke (ischemic), spinal cord injury (SCI)

Psychiatric disorders, anxiety
e.g. fear extinction, nightmares, depression, post-traumatic stress disorders, burn-out syndrome, ADHD, Tourette syndrome, "Tics"

Palliative care: appetite control – nausea ,vomiting,pain

- Enterochromafine Zellen im GI Trakt
- Anticholinerges Effekt am Plexus Auerbach
- Evt. Prostacyclin Zyklus
- Cannabinoidrezeptoren im Nucleus tractus solitarius

- Zulassung für Dronabinol und Nabilone

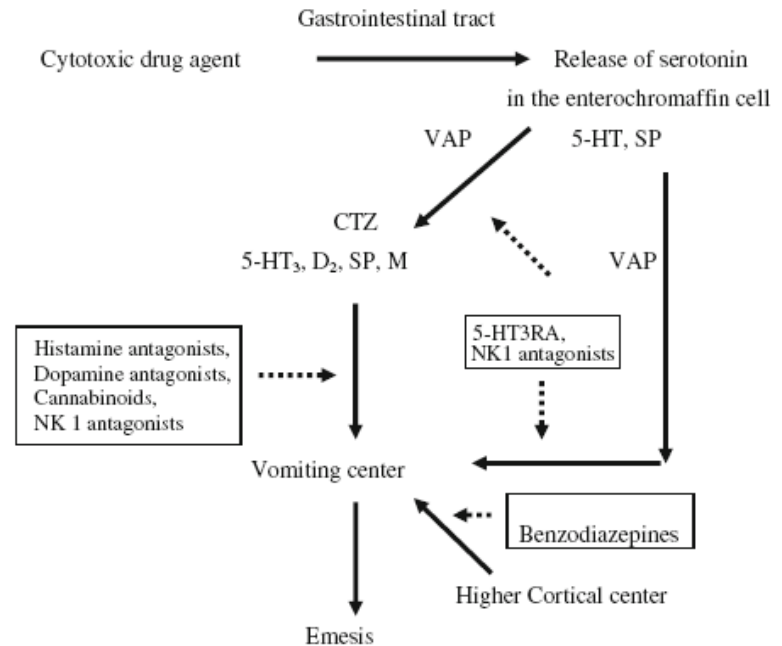


Fig. 1 Activation of emetic pathway by cytotoxic drugs and site of action of anti-emetic drugs. Adapted from [10, 26, 58]. 5-HT 5 Hydroxytryptamin, D₂ dopamine, SP substance P, H histamine, M muscarinic, CTZ chemoreceptor trigger zone, VAP vagal afferent pathway, 5-HT₃RA 5-HT₃ receptor antagonist. Emesis pathway solid arrow. Sites of action of drugs dotted arrow

Over the past decades, the endocannabinoid system has been widely studied, owing to its broad range of physiological effects. Among these effects, the endocannabinoid signalling system seems to have a key role in regulating energy metabolism and food intake.

In addition, disruption of this closely controlled network is now recognized to result in failure to maintain normal endocannabinoid system tone and appropriate production of bioactive lipids, which can eventually result in pathological conditions ranging from pain and inflammation to neurological, hepatic and metabolic disorders³⁸.

63. Silvestri, C. & Di Marzo, V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. Cell Metab. 17, 475–490(2013).

64. Cani, P. D., Geurts, L., Matamoros, S., Plovier, H. & Duparc, T. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. Diabetes Metab. 40, 246–257 (2014).

38. Maccarrone, M. et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. Trends Pharmacol. Sci. 36, 277–296 (2015).

Canj P.D. et al.; Endocannabinoids — at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism; Nature Reviews Endocrinology, Dec. 2016.

Wirkmechanismus der appetitsteigernden Wirkung

Sowohl exogene Liganden wie Delta-9-Tetrahydrocannabinol als auch Endocannabinoiden erhöhen im Tier die Aufnahme schmackhafter, fettreicher, süßer Nahrung. Diese Wirkung beruht auf einer **Aktivierung des CB1-Rezeptors**.

Es scheinen daran sowohl zentrale als auch periphere Mechanismen beteiligt zu sein.

Peripher in der Leber Steigerung der Fettsäuresynthese – Gewichtszunahme

Im Fettgewebe Modulation der Leptinsekretion – bedeutsame Appetitsteigerung

Table 1 Effects of THC on appetite and/or weight

Dosage oral THC/Day, Duration	Results, THC	Control Group	Reference
2 × 2.5 mg/day (no details on fasting status) over a median of 57 days, vs megestrol acetate (Median 80 days)	49% of 152 patients had increased appetite; 11% of 152 patients had a weight gain of 5% or more (3% had a weight gain of 10 % or more)	75% of 159 patients treated with megestrol acetate had increased appetite; 20% of 159 patients had a weight gain of 5% or more (10% had a weight gain of 10 % or more)	14
3 × 2.5 mg/day, 1 hour after meal, 4 weeks	13/18 evaluable patients (~70%) had increased appetite, 3/6 had weight gain (1.3 kg)	None	15
5-15-22.5 mg/day (divided in three dosages), 1 hour before meals, 2 × 1 week (cross-over)	All patients gained weight, mean weight gain 0.69–0.39 lbs (THC-placebo vs. placebo-THC, 8 and 9 patients, respectively)	All placebo patients lost weight; mean loss 2.10–1.11 lbs (THC-placebo versus placebo-THC)	16
2 × 2.5 mg/day, fasting, vs placebo vs cannabis extract, 6 weeks	65/100 (65% evaluable)* 58% of 65 patients had increased appetite	33/48 (69% evaluable)* 69% of 33 placebo patients had increased appetite	17
2 × 2.5 mg 1 hour before meals, 4 weeks (mean 6.5 weeks)	5/7 patients had increased appetite; weight gain in 3/7	None	18

*84 of 243 patients screened with major protocol violations (35%); no details on weight changes given. **Abbreviation:** THC, delta-9-tetrahydrocannabinol.

14. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):567–573.
15. Nelson K, Walsh D, Deeter P, et al. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care.* 1994;10(1):14–18.
16. Regelson W, Butler JR, Schulz J, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, eds. *The Pharmacology of Marijuana*. Vol. 2. New York, NY: Raven Press; 1976:763–776.
17. Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3394–3400.
18. Zutt M, Hänßle H, Emmert S, et al. Dronabinol zur supportiven therapie metastasierter maligner Melanome mit Lebermetastasen. [Dronabinol for supportive therapy in patients with malignant melanoma and liver metastases. Article in German] *Hautarzt.* 2006;57(5):423–427.

- Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann ein Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein (individueller Heilversuch). Wenn dadurch ausreichende Schmerzlinderung erzielt wird, sollte die Therapie fortgesetzt werden.
- **Vor allem für Patienten mit HIV-bedingter Kachexie ergab die hier vorgelegte Auswertung eine Appetitsteigerung unter Cannabinoiden. Megestrol war Cannabinoiden in der Therapie der HIV-bedingten Kachexie überlegen, jedoch wurde unter Einnahme von Megestrol eine erhöhte Rate an neu entwickelten Impotenzen bei Männern beobachtet.**
- Aufgrund der geringen Datenmenge ist eine Empfehlung zum bevorzugten Einsatz von pflanzlichem Cannabis oder pflanzlichen bzw. synthetischen Cannabinoiden nicht möglich.

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit 5HT3-Antagonisten, Steroiden, Antihistaminika, Anticholinergika, Somatostatinanaloga, Benzodiazepinen und Cannabinoiden bei Palliativpatienten

Schlussfolgerungen

Bei Palliativpatienten mit Übelkeit und Erbrechen können 5HT3-Antagonisten eingesetzt werden, wenn diese nicht auf andere Antiemetika, wie Metoclopramid oder Neuroleptika ansprechen.

Es gibt Hinweise dafür, dass Steroide in Kombination mit anderen Antiemetika eine Verbesserung bewirken können.

Cannabinoiden haben lediglich einen Stellenwert als Reservemittel.

Zeitraum: 08/2006 – 08/2008

➤ **Indikation:**

- Übelkeit
- therapierefraktäres Erbrechen
- Appetitlosigkeit

➤ **Dosierung:**

- Dronabinol Tropfen 3 x 2,5 mg (morgens, mittags und abends)
- wenn am 3. *Behandlungstag* keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik
Steigerung auf 3 x 5 mg
- wenn am 6. *Behandlungstag* noch immer keine ausreichende Verbesserung
Steigerung auf 3 x 10 mg

92 Patienten

47,8% der Patienten waren männlich,
52,2% der Patienten waren weiblich,

Durchschnittsalter: 66,8 Jahre

Durchschnittsgewicht: 61,0 KG

mittlere Beobachtungsdauer: 7 Tage (1 -25 Tage)

Alle Patienten erhielten eine **Standardtherapie gegen Übelkeit und Erbrechen** (Metoclopramid, Haloperidol, 5-Hydroxytryptamin-3-Antagonisten, Dimenhydrinat). Im Durchschnitt nahmen die Patienten **mindestens zwei Antiemetika** ein.

Analgesie WHO Stufe III

Nebenwirkungen: keine

Diagnose	Prozent
Karzinom des Colons	42,8
Bronchuskarzinom	9,8
Ovarialkarzinom	1,4
Pleuramesotheliom	1,4
Pankreaskarzinom	13,7
Prostatakarzinom	8,5
Mammakarzinom	5,6
Ösophaguskarzinom	4,2
Hypopharynxkarzinom	2,8
Uteruskarzinom	2,8
Rectumkarzinom	1,4
Nierenkarzinom	1,4
Chondrosarkom	1,4
Hirntumor	1,4
akute myeloische Leukämie	1,4

Nach 10 Tagen war die **mittlere Dronabinoldosierung 10,95 mg**, das heißt dass die meisten Patienten einen zufriedenstellenden Therapieerfolg mit der **Dosierung 3 x 2,5 mg** hatten und nur wenige Patienten eine Dosissteigerung auf 3 x 5 mg benötigten.

Die Inzidenz der **mäßigen Appetitlosigkeit** bzw. von wenig Appetit konnte über einen Zeitraum von 12 Tagen um **mittags 25%** verbessert werden, **abends um 45%**. **Kein Appetit** bzw. völlige Appetitlosigkeit zeigte teilweise eher eine **Aggravation** der Symptomatik. Eine eindeutige Reduktion konnte hier nicht erzielt werden

Behandlung von therapierefraktärer Übelkeit

- Retrospektive Erhebung
- 33 Patienten
- 3x 2,5 mg Dronabinol
- Im Mittel 4,7 Tage Behandlungszeit
- Schmerzmittel (WHO III)
- Zumindest 2 Antiemetika

Kriterium	Patientenkollektiv
Patienten insgesamt	33 (100,0%)
Frauen, n(%)	13 (39,4 %)
Männer, n (%)	20 (60,6 %)
Alter in Jahren, MW±SD	65,5±10,9
Frauen, MW±SD	65,6±10,5
Männer, MW±SD	65,4± 11,4
Behandlungsdauer (Tage), MW±SD	4,7±3,9
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Behandlung von therapierefraktärer Übelkeit

Lokalisation	Anteil in %
Lunge	39,4
Gastrointestinaltrakt	24,2
Urogenitaltrakt	15,2
Pankreas	9,1
Brust	6,1
Hals-Nasen-Ohren-Bereich	3
Zentrales Nervensystem	3

Im Zeitraum von 2012 bis 2013 wurden 33 Patienten mit Dronabinol behandelt. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten demographischen Daten des Kollektivs zu Behandlungsbeginn. **Alle Patienten erhielten durchgehend 3 x 3 Tropfen Dronabinol täglich ohne Dosisänderungen während der Behandlungsphase. Im Mittel wurden die Patienten 4,7 Tage mit Dronabinol behandelt.** Außerdem erhielten die Patienten Schmerzmittel der WHO-Stufe III sowie mindestens zwei Antiemetika (Dopamin-Antagonisten, Serotonin-Antagonisten, Histamin-Antagonisten).

Im Verlauf der Dronabinol-Behandlung nimmt der Anteil der Patienten, die unter mäßigen bis starken Beschwerden leiden, ab. **Der Großteil ist frei von Übelkeit oder bemerkt nur noch ein leichtes Auftreten. Dies gilt in gleichem Maße für die morgendlichen, mittäglichen und abendlichen Beschwerden.**

Außerdem nimmt der Anteil der Patienten mit wenig bis gar keinem Appetit zugunsten des Anteils der Patienten mit mäßigem bis normalem Appetit ab. Der Effekt ist vor allem morgens und mittags ausgeprägt .

Behandlung mit Cannabinoiden sollte generell der Behandlung jeder Patienten vorbehalten bleiben, die mit einer Kombinationstherapie herkömmlicher Antiemetika nicht ausreichend behandelt werden konnten.

Add on Therapie Übelkeit, Erbrechen –

First line Therapie bei Appetitlosigkeit

EINSATZ VON DRONABINOL IN DER PALLIATIVMEDIZIN

Indikation

Bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann einen Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration indiziert sein.

Bei Palliativpatienten mit Übelkeit und Erbrechen kann Dronabinol als Add On Therapie verwendet werden, wenn diese nicht auf andere Antiemetika ansprechen. Bei leichter und mäßiger Appetitlosigkeit kann Dronabinol als First Line Therapie verwendet werden.

Dosierung

Start low and go slow. Wir empfehlen die Dosierung 3 x täglich bzgl. der Halbwertszeit, die Dosierung sollte mit 3 x 2,5 mg begonnen werden und langsam titrierend über mehrere Tage bis zu einer Maximaldosierung von 3 x 10 mg gesteigert werden.

Conclusions for clinical practice

With safe and effective agents such as 5-HT₃ receptor antagonists and NK-1 receptor antagonists, pharmaceutical CBs have no place as a first- or second-line treatment of CINV. Use of pharmaceutical oral CBs should be limited to the management of breakthrough or refractory nausea and vomiting caused by chemotherapy.

In Germany, the use of pharmaceutical oral CBs is possible within individualized patient off-label use (according to § 4 AMG—German medical drug legislation). The failure of established medical therapies and careful information of the patient on the potential risks and benefits should be documented. Because of the lack of its availability in Germany and safety concerns, herbal cannabis is not a medical treatment option for CINV.

Tafelski S, Häuser W, Schäfer M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews. Schmerz 2016 · 30:14–24

Hoch E, Bonnetn U, Thomasius R et al (2015) Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. Dtsch Arztebl Int 112:271–278

Todaro B (2012) Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Natl Compr Canc Netw 10:487–492

Reviews Cannabidiol

- Shafik Boyaji et.al.: Curr Pain Headache Rep 2020 Jan 24;24(2):4: **The Role of Cannabidiol (CBD)** in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence
- CBD for Pain: Is Cannabidiol a Natural Alternative to Opioid Drugs? Meletis C. Altern Ther Health Med. 2020 Feb;26(S1):6-7.
- Cannabidiol in cancer treatment(Glioblastom). Likar R. et.al.: Schmerz. 2020 Apr;34(2):117-122
- Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. Crivelaro do Nascimento G, et.al.: Neuropharmacology. 2020 Feb;163:
- Alex Capano et.al.: 2020 Jan;132(1):56-61. Clinical Trial Postgrad Med. Evaluation of the Effects of CBD Hemp Extract on Opioid Use and Quality of Life Indicators in Chronic Pain Patients: A Prospective Cohort Study

Effects of Cannabinoid Administration for Pain: A Meta-Analysis and Meta-Regression
Julio A. Yanes, M.S.: Exp Clin Psychopharmacol. 2019 Aug; 27(4): 370–382

Cannabidiol – Hinweise aus der aktuellen Literatur

- viele CBD-Produkte sind Nahrungs-Ergänzungsmittel (keine Pharmazeutika) und es fehlen die entsprechenden klinischen Studien, um ihre Wirksamkeit zu zeigen. (*Boyaji*)
- CBD kann potenziell eine Rolle bei der palliativen Versorgung von Patienten spielen, insbesondere bei Symptomen wie Schmerzen, Schlaflosigkeit, Angstzuständen und Depressionen.... (*Likar*)
- Cannabidiol-reicher Extrakt konnte den Opioidkonsum reduzieren und die chronische Schmerz- und Schlafqualität bei Patienten die Opioide zur Schmerztherapie verwenden signifikant verbessern (prospektiv einarmige Studie-**Capano**)

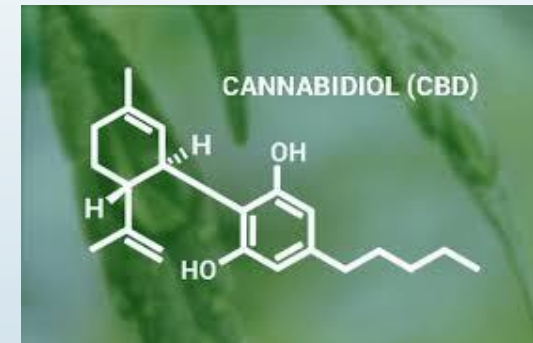


Table 3 Results of THC and/or CBD in animal models of glioma

Treatment	Model	Results	Reference
THC peritumoral, 15 mg/kg/day for 14 days	Human U87MG astrocytoma, s.c. xenograft, mice	~50% reduced tumor growth, increased apoptosis;	66, 67;
CBD peritumoral, ~25 mg/kg/day, 5 days per week for 23 days	U87MG astrocytoma s.c. xenograft, mice	~70% regression at day 18, but ~50% regression at day 23/end	68, 59;
CBD intraperitoneal, 15 mg/kg, 5 days per week for 28 days	U251 glioblastoma cells, intracranial xenograft, mice	~95% decrease of tumor area; in 1/5 mice treated no tumor cells were observed in any of the brain regions analyzed	61;
THC peritumoral, 15 or 7.5 mg THC or 7.5 mg CBD/kg/day, or 7.5 THC + 7.5 mg CBD/kg/day over 14 days	Human glioma U87MG or T98G cells, s.c. xenograft, nude mice	15 mg THC much more effective than 7.5 mg; 7.5 mg CBD/kg was slightly more effective than 7.5 mg THC/kg; THC + CBD was most effective and similar to 15 mg THC/kg; tumor volume was stable on day 14 & 15; further enhancement by combination of cannabinoids with 5 mg TMZ/kg; T98G cells were resistant to THC or TMZ but not to their combination (CBD was not included)	70;
THC intratumoral, total dose 2.5 mg THC or 0.25 mg WIN-55,212-2 / rat over 7 days (~1.5–2 mg THC/kg/day)	Intracerebral C6 glioma model, rats (250-300 g b.w.)	THC was ineffective in 3/15 rats, tumor was completely eradicated in 3/15 rats, survival prolonged in 9 rats; WIN-55,212-2 was similarly effective	71;
CBD + THC (each ~2 mg/kg), intra-peritoneal, on day 9, 13, and 16 after tumor implantation; X-ray (4 Gy) on day 9; CBD-BDS (main: 63.5% CBD, 3.6% THC, 5.2% CBC) or THC-BDS (main: 65.4% THC, 0.4% CBD, 1.8% CBC)	Mouse glioma GL261 cells, orthotopically implanted	>85% decrease of tumor volume and of vascularization on day 21 (animals sacrificed); CBD + THC reduced progression, further enhanced by irradiation (stagnant tumor sizes throughout the experiment); X-rays alone had no dramatic effects	72;

Abbreviations: BDS, botanical drug substance; CBD, cannabidiol; THC, delta-9-tetrahydrocannabinol.

59. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006;95(2):197–203.

61. Solinas M, Massi P, Cinquina V, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid compound, inhibits proliferation and invasion in U87-MG and T98G glioma cells through a multitarget effect. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76918.

66. Fisher Z, Golan H, Schiby G, et al. In vitro and in vivo efficacy of nonpsychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol*. 2016;23(suppl 2):15–22.

67. Carracedo A, Lorente M, Egia A, et al. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell*. 2006;9(4):301–312.

68. Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1359–1372.

70. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(1):90–103.

71. Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, et al. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med*. 2000;6(3):313–319.

72. Scott KA, Dalgleish AG, Liu WM. The combination of cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):2955–2967.

Abstract.

Grade IV glioblastoma multiforme is a deadly disease, with a median survival of around 14 to 16 months. Maximal resection followed by adjuvant radiochemotherapy has been the mainstay of treatment since many years although survival is only extended by a few months. In recent years, an increasing number of data from in vitro and in vivo research with cannabinoids, particularly with the non-intoxicating cannabidiol (CBD), point to their potential role as tumour-inhibiting agents. Herein, a total of nine consecutive patients with brain tumours are described as case series; all patients received CBD in a daily dose of 400 mg concomitantly to the standard therapeutic procedure of maximal resection followed by radiochemotherapy. **By the time of the submission of this article, all but one patient are still alive with a mean survival time of 22.3 months (range=7-47 months). This is longer than what would have been expected.**

450 mg/d, nach 2. partieller Resektion und anschließender Bestrahlung und Chemotherapie (6 Zyklen mit PCV kombiniert mit CBD);	Patient; 1. <u>Craniotomie</u> : <u>Astrocytom</u> Grad II, Progression zu Grad IV <u>Glioblastoma</u> multiforme (2. <u>Craniotomie</u>).	(Chemotherapie <u>with Temozolomid</u>). Progression zu Grad IV <u>Glioblastom</u> (2. <u>Craniotomie</u> , 6 Jahre nach erster). Ein Monat nach Beendigung der Bestrahlung und Chemotherapie zeigte ein MRI eine Exazerbation und das ultraschnelle Phänomen einer vorzeitigen Pseudoprogression mit Ödem und Entzündung (in kürzester Zeit unter CBD behoben).	
Fall 2: CBD 100 - 200 mg/d; nach 2. partieller Resektion u. anschließender Bestrahlung und Chemotherapie (6 Zyklen mit PCV kombiniert mit CBD);	Sekundäres, hochgradiges Gliom; 38-Jahre alter Patient mit <u>Oligo-dendrogliom</u> Progression zu Grad III zwei Jahre später	Fall 2: Anamnestisch <u>Oligodendrogliom</u> Grad II (Chemotherapie <u>with Temozolomid</u>). Zwei Jahre später zeigt sich ein neuerliches Tumorwachstum (Diagnose nach 2. <u>Craniotomie</u> : <u>Oligodendrogliom</u> Grad III). Im Vergleich zu den postoperativen Untersuchungen zeigt sich im MRI eine markante Remission wie sie sonst nicht häufig zu beobachten ist.	[46]
CBD (synthetisch) 2x 10 - 30mg/d, abwechselnd 3 Tage mit CBD und 3 Tage ohne, Behandlungsdauer CBD ≥6 Monate;	119 Krebs-Patienten, zumeist mit metastasierten Tumoren; davon erhielten 28 Patienten nur CBD;	12/119 (10%) waren nach 6 Monaten oder länger Tumor-frei; weitere 45/119 (38%) waren stabil; Patienten, die kontinuierlich therapiert wurden, zeigten schlechtere Ergebnisse als diejenigen, die mit diesem 3-tägigen <u>Puls-Dosing</u> -Schema behandelt wurden	[47]
CBD, zumeist 2x 200 mg/d, kombiniert mit Radio-Chemotherapie	9 Patienten mit Hirntumoren, 6 davon mit Grad IV <u>Glioblastom</u>	CBD wurde nach maximaler Resektion gestartet; alle bis auf einen <u>Glioblastom</u> -Patienten leben noch, mit einer mittleren Überlebenszeit von 22,3 Monaten (ein Patient seit 47, ein weiterer seit 32 Monaten (Bereich 7-47 Monate)	[48]
“CBD-Öl”, Dosis und Extrakt nicht näher bezeichnet; Start 18 Monate nach <u>Craniotomie</u> ;	Knabe (WF) mit <u>Ependymom</u> . 4 Jahre alt zum Zeitpunkt der Diagnose (2014);	Tumorwachstum trotz maximaler Resektion; 24 Monate nach der Operation (2014) und 6 Monate nach Beginn der Behandlung mit CBD war der Tumor um zwei Drittel geschrumpft; stabil seit 2 Jahren (letzte Information 2018)	[49]

Table 2. Outcomes and GRADE rating

Study	Survival rate at 1 year		RR (95%CI)	GRADE Rating ^c
	Cannabis/comparator (%)			
Efird, J.T., et.al ^a	----		1.33	Very low
Guzman, M., et.al	22 / n/a		---	Low
Short, S., et.al.	83 / 44		0.3 (0.07, 1.2) ^b	High
Blondin N., et.al.	80 / 74		0.8 (0.17, 3.85) ^b	Moderate
Schleider, BL., et.al.	50.9 / 100		10.812 (0.72,163.2) ^b	Low

^aThe outcome for this study was the occurrence of adult-onset glioma with no survival data; ^bRelative risk of death among cannabis users; ^cGRADE Working group grades of evidence: (1) high quality, further research is very unlikely to change the group's confidence in the estimate of effect; (2) moderate quality, further research is likely to have an important impact on the group's confidence in the estimate of effect and may change the estimate; (3) low quality, further research is very likely to have an important impact on the group's confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate; (4) very low quality, the group is very uncertain about the estimate.

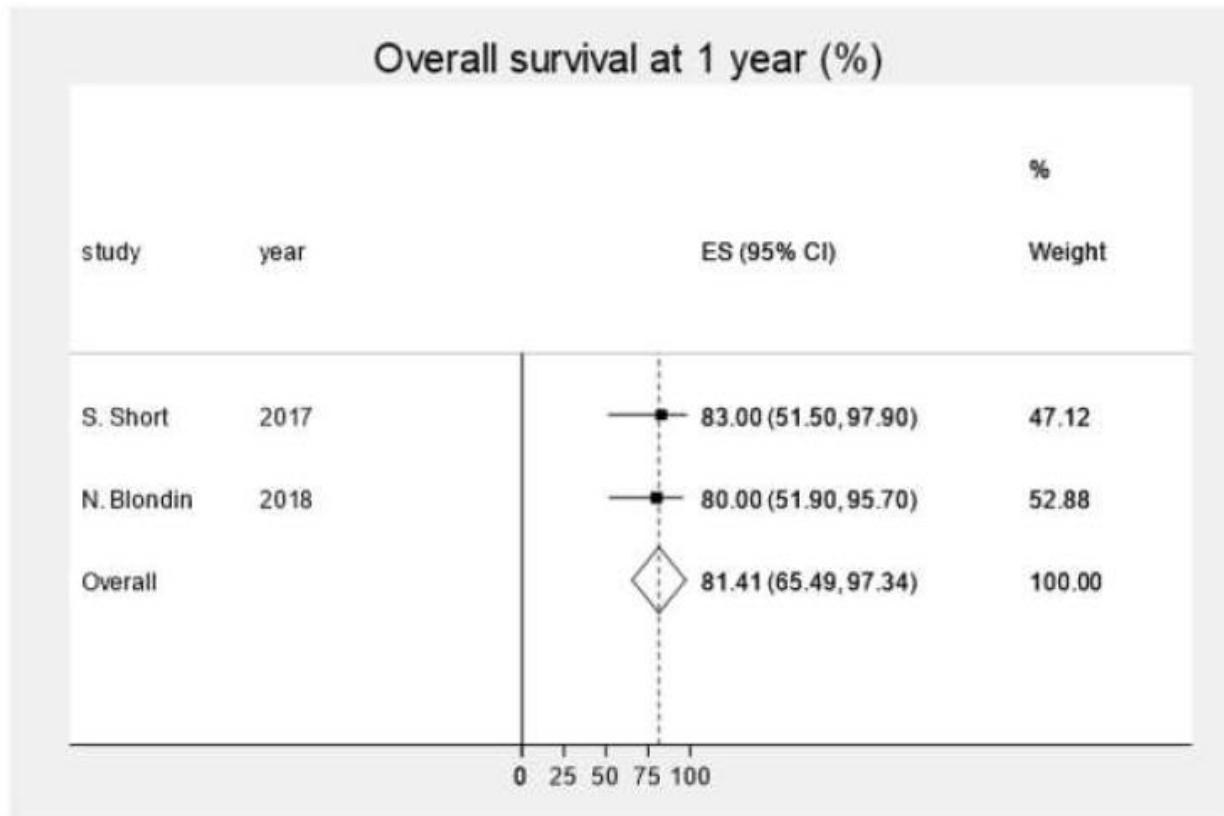


Figure 2. Overall survival at 1 year. The dot data markers indicate the percent survival at 1 year among the population, the statistical weight of the study using fixed-effects meta-analysis. The horizontal lines indicate 95% CIs. The diamond data marker represents the overall percent survival at 1 year (81.41%) and 95% CI (66.49 , 97.34). The vertical dashed line shows the summary effect estimate. P-value for Cochran’s q test =0.85. Variation in 1-year percent survival (%) attributable to heterogeneity=0.0%

Conclusion

There was moderate-quality evidence to support the use of cannabinoids as adjuvant to the standard of care in the treatment of brain and central nervous system tumors. There was very low-quality evidence suggesting that cannabinoids were associated with adult-onset gliomas. A further prospective clinical trial is necessary to adequately evaluate the impact of cannabinoids in CNS tumors, be it on QOL or survival.

Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most deadly tumors; even with aggressive radiochemotherapy, mean survival rates are only around 14 to 16 months post diagnose. Here we present the follow-up of 15 patients with GBM that have received concomitant cannabidiol (CBD) in addition to standard therapy, and that have been reported in details two years ago.

The survival time of patients is presented together with prognostic factors such as age at diagnose, molecular markers and dose of CBD.

The actual median survival time is 28 months, the arithmetic mean is 30.9 months, therefore about three to five times longer than expected. When comparing the group of patients surviving less than 28 months with those who lived longer, we found that all subjects who received a low dose of CBD (200mg per day) were in the group surviving less than 28 months. Apart from the daily dose of CBD, no striking difference was observed for other prognostic factors.

It is concluded that CBD contributed to the long term survival of GBM patients, and that this effect depends on the dose.

Survival time (months) of patients, daily dose of CBD and prognostic factors.

Patient Number ^o	Age at Diagnose (years)	Survival since Diagnose (months)	Genetic Markups	Dose of CBD (mg / day)
11	31	66 (* ?)	MGMT, IDH, ATRX,	560
5	61	64	MGMT, 1p19q,	400+
6	41	60*	MGMT,	400
1	40	51	n.d.	400
3	51	49*	MGMT, <i>IDH</i> ,	600
15	65	40*	MGMT, <i>IDH</i> , ATRX,	400
14	56	37	MGMT,	400+
7	76	28 (median)	n.d.	500
2	57	21	n.d.	400
10	54	14	<i>MGMT</i> , <i>IDH</i> ,	600
13	35	14	n.d.	200
4	60	13	<i>IDH</i> , ATRX, p53, <i>EGFR</i> ,	200
12	49	13	<i>IDH</i> , ATRX,	400
9	68	8	MGMT, <i>IDH</i> , 1p19q,	200
8	66	7	<i>IDH</i> , ATRX, p53,	200
Sum 15		Mean 30.9 months		

Genetic markups: favourable prognostic factors are, e.g.: MGMT methylated, IDH mutated, ATRX preserved or p53 preserved, or 1p19 deleted; unfavourable factors are in *italics* (e.g., unmethylated / unmutated markers); n.d.: no data;

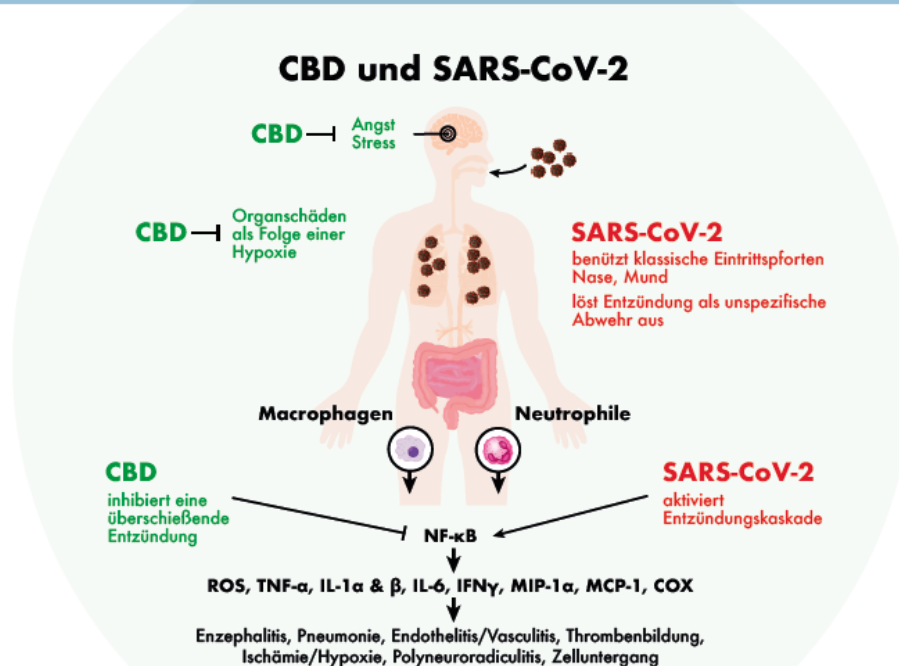
+ - patient received also THC (7.5mg/day) in addition to CBD; * still alive;

^o numbers refer to the same patients as in the publication of Likar *et al.*, (2021) [9].

Conclusion

The main limitation of this case series is that GBM patients are only compared to historic controls. However, overall survival is generally considered as a “hard” and objective endpoint that make results less sensitive to host- or environment-related influences. **Results suggest that CBD, in a daily dose of 400mg or higher, in combination with standard treatment, results in a more effective inhibition of GBM-progression, and - in the average - in a three to five times longer survival.**

Covid-19 Infektionen - eine Rolle für Cannabinoide?



Etappen der Infektion

- ✘ Die Infektion mit SARS-CoV-2 erfolgt primär über Nase und Mund; dies sind auch erste Orte der Virusvermehrung; frühe Symptome können daher sein: Geruchs- / Geschmacksbeeinträchtigung (bis zu völligem Geruchs-/Geschmacksverlust); meist ohne einer „verstopften Nase“.
- ✘ SARS-CoV-2 hat sich an Körperzellen angedockt. Es erfolgt eine erste unspezifische Abwehr: Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, eingeschränkter Appetit, Husten
- ✘ Die Virusvermehrung und Virus-Abwehr des Körpers führen zu Entzündungen: Lungenentzündung (mit Sauerstoffmangel - dadurch Organschäden), Entzündung des Gefäßendothels (Gerinnungsstörungen, Thromboembolie, Entzündung des Gehirns (Beeinträchtigung von Kognition, Atemzentrum, Spätfolgen)
- ✘ Bei manchen Personen kann der Entzündungsprozess sehr heftig ausfallen („Zytokin-Sturm“). Latent vorgeschädigte Organe (Lunge, Gehirn, Niere, Herz, Gefäße – speziell bei älteren Personen) sind daher ein Risikofaktor

Table 1: Patient characteristics.

	Patients with CBD			Patients without CBD		
	Male	Female	All	Male	Female	All
N	17	13	30	10	14	24
Mean age (y)	63.8	67.8	65.57	72.6	84.43	79.5
Age range (y)	42-90	47-85	42-85	52-90	67-96	52-96
≤50 years	4	1	5	-	-	0
51-60	3	3	6	3	0	3
61-70	5	2	7	1	0	1
71-80	3	6	9	2	4	6
>80 years	2	1	3	4	10	14
Number of patients with at least one comorbidity	-	-	15	-	-	19
Disease onset to hospitalisation (d)	-	-	6.9	-	-	6.6
Duration of stay in the hospital (d)	-	-	8.7	-	-	9.0

d – days; y – years.

Table 2: Patients with abnormal laboratory values at admission and normal results at the last control in the hospital (n/N total).

Parameter (normal range)	All with CBD	All without CBD
PCR negative at discharge*	88.5% (23/26)	52.2% (12/23)
Lymphocytes (1.100-4.500/ μ l)	76.5% (13/17)	31.3% (5/16)
CRP (<0.50 mg/dl)	18.5% (5/27)	0% (0/21)
LDH (\leq 250 U/L)	30.8% (4/13)	0% (0/20)
Ferritin (30-400 ng/ml)	17.6% (3/17)	0% (0/7)
IL-6 (\leq 7pg/ml)	65.0% (13/20)	66.7% (6/9)

*Includes patients with a cycle threshold (ct)-value >30.0 (transmission considered to be unlikely); patients with a ct-value above 30.0 at admission or missing ct-values have been excluded.

As can be seen, the greatest differences concern the reduction of the infectiousness (ct-value, 88.5% vs. 52.2%), the normalisation of lymphocyte counts (76.5% vs. 31.3%), CRP-value (18.5% vs. 0%), LDH (30.8% vs. 0%) and ferritin (17.6% vs. 0%). This suggests an enhanced virus clearance, although results must be seen with caution due to the retrospective evaluation, the low number of patients and heterogeneity of groups.

No adverse reactions occurred with concomitant CBD. In summary, a number of preclinical data suggest that CBD could have a broad-spectrum of beneficial properties in combating infections with SARS-CoV-2, by interfering with the attachment of SARS-viruses, reducing intracellular stress, boosting lymphocyte counts and alleviating inflammation. Preliminary observations in patients with COVID-19 could eventually support experimental results. However, our data on patients infected with SARS-CoV-2 are still very limited, and for many reasons they must be interpreted with caution. For a conclusive demonstration of the effectiveness of CBD in COVID-19, randomised controlled clinical trials would be necessary.

The procedure states *contraindications* for the use of cannabis including the following:

- Congestive heart failure,
- psychosis (past or present)
- Anxiety disorder
- First degree relatives suffering from psychiatric disorders (especially in individuals under the age of 30)
- History of drug abuse or addiction

Cannabis: Risikofaktor für Schizophrenie?

- **Andreasson-Studie**
 - **2.4-faches Risiko für gelegentliche THC-Konsumenten**
 - **6.0-faches Risiko für regelmässige THC-Konsumenten**
 - THC-Konsum als „live-event-stressor“ für Individuen, die Vulnerabilität für Schizophrenie zeigen
 - Nach Follow-up von 27 Jahren erneute Analyse mit gleichem Resultat, auch wenn man nur die Patienten berücksichtigt, die erst 5-Jahre nach Studieneinschluss Schizophrenie entwickelten

Zammit et al., 2002

Nebenwirkungen:

- Bei schneller Aufdosierung:
 - Tachycardie, Hypotonie,
 - Mundtrockenheit,
 - Schwindel, Ataxie, Bindehautreizung
- Zentralnervöse Panikattacken, Angstsymptome
- Erhöhte NW bei psychisch auffälligen Personen
- Reduktion der Aufmerksamkeit, Feinmotorik, Kognition
- Teerstoffe beim Cannabisrauchen stärker krebserregend (3-4 Joints schädigen die Lunge wie ca. 20 Zigaretten)

Tip für die Praxis: langsame Aufdosierung,
Einnahme eine Stunde nach dem Essen

Medizinisches Cannabis oder cannabisbasierte Medikamente zur Schmerztherapie:

■ Absolute Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit
- Schwangerschaft¹, Stillzeit und
- Gabe an Kinder bzw. Jugendliche unter <25 J



■ Relative Kontraindikationen

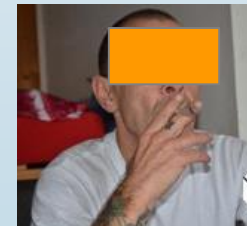
- Psychiatrische Erkrankungen (auch in der Familie)
- Substanzmißbrauch bzw.-abhängigkeit
- Epilepsie (Ausnahme Dravetsyndrom und Lennox-(Gastaut)Syndrom bei Kindern)
 - Schwere Herzerkrankungen

¹Committee on Obstetric Practice 2017,;Obstet Gynecol130:e205-e209

Medizinisches Cannabis oder cannabisbasierte Medikamente zur Schmerztherapie:

■ Arzneimittelinteraktionen beachten

- Zentralwirksame Medikamente wenn möglich absetzen
- Medizinisches Cannabis beinhaltet mehr als 550 chemische Verbindungen (zum Teil unbekannte Stoffwechselwege!)
 - THC wird vor allem über CYP 3A4 und CYP2C9 metabolisiert
- Achtung bei Gabe von z.B. Carbamazepin (Induktor) oder Ketoconacol (Inhibitor)
 - THC und CBD hemmen Cyp 1A1,1A2 und 1B1²
 - **Alkohol kann die THC Konzentration erhöhen¹**



¹Hartmann RL et.al.: J ApplToxicol36:1418-1429

²Annelano AL et.al.:CNS Neurol Disord DrugTargets 16:554-566

Risiko einer Drogenabhängigkeit

Drug	Risk of dependence	
	Lifetime use/Lifetime risk to become addicted	
	International Centre for Science in Drug Policy (ICSDP), Toronto 2015	White House Office of National Drug Control Policy (ONDCP), Washington, DC, 1999
Nicotine	67.5 %	32 %
Heroin	23.1 % - 35.5 %	23 %
Alcohol	22.7 %	15 %
Cocain	20.9 %	17 %
Cannabis	9 %	9 %

The *indications* listed include the following:

- **Oncology—either for treating metastatic cancer or for treating chemotherapy-related symptoms – nausea, vomiting**
- Gastroenterology—patients with inflammatory bowel disease after failing immunomodulatory treatment including anti-TNF (and ruling out surgical options)
- **Pain—patients suffering from neuropathic pain of “a clear organic source” being treated in a pain clinic for a year or more and after failing on other modes of treatment**
- **AIDS—for treating severe cachexia**
- Neurology—multiple sclerosis-related spasticity, Parkinson’s disease-related pain, Tourette disease
- Psychiatry—posttraumatic stress disorder (PTSD)
- **The procedure also refers to “terminally ill patients”**

Dosierung von Cannabinoiden

- Einschleichende Dosierung
- Beginn mit 1–2 × 2,5 mg Dronabinol, 1 × 1 mg Nabilon oder 1 Sprühstoß Cannabisextrakt täglich
- Alle 1 bis 2 Tage um eine Einheit (2,5 mg Dronabinol, 0,5 mg Nabilon, 1 Sprühstoß Cannabisextrakt) steigern bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung oder dem Eintritt von Nebenwirkungen
- Beim Auftreten von Nebenwirkungen um eine Einheit reduzieren.
- Die zugelassene maximale Tageshöchstdosis für den Cannabisextrakt Nabiximols beträgt 12 Sprühstöße/Tag.
- Therapeutische Dosierungen von Dronabinol liegen – je nach Indikation und individuellem Ansprechen und Verträglichkeit – üblicherweise zwischen 5 und 30 mg/Tag.
- Übliche Tagesdosen für Nabilon liegen bei 1–4 mg, im Allgemeinen beträgt die Dosis nicht mehr als 6 mg.

**THC: Dronabinol 3x2,5mg, Nabilone, Canemes 0,25-0,5mg
CBD 2x100mg(max 600 -800mg)
Sativex(2,7mgTHC,2,5mgCBD) max 12 Sprühstösse
start low,go slow,**

Cannabinoide in Leitlinien

In ihrer **DGS-Praxisleitlinie „Tumorschmerz“** konstatiert die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) bereits seit 2012: „Die Behandlung mit Cannabinoiden kann eine wirksame Add-on-Therapie sein gegen Tumorschmerz und Übelkeit.“ „Es darf eine Reduktion des Opiatverbrauchs, sowie eine antiemetische, antikachektische und antispastische Wirkung erwartet werden“ [DGS 2014].

Die **DGS-Praxisleitlinie „Fibromyalgie-Syndrom“** [DGS 2017] sieht Cannabinoide als Therapieoption, „wenn andere Therapiestrategien nicht ausreichend wirksam waren, oder zusätzlich zu diesen, vor allem, wenn schwerwiegende Schlafstörungen bestehen“ (Evidenzgrad A).

In der **DGS-Praxisleitlinie „Cannabis in der Schmerztherapie“** [DGS 2018] finden sich folgende Bewertungen für den Einsatz definierter Cannabinoide (Dronabinol, Nabilon, Nabiximols):

- **Empfehlungsgrad A:** Chronischer Schmerz, Tumorschmerz, nicht-tumorbedingter Schmerz, neuropathischer Schmerz, spastischer Schmerz bei Multipler Sklerose, Schlafstörungen bei chronischen Schmerzen.

- **Empfehlungsgrad B:** Untergewicht/Appetitlosigkeit/Kachexie, Morbus-Crohn-Beschwerden, chemotherapiebedingte Übelkeit/Erbrechen.
- **Empfehlungsgrad C:** Viszeraler Schmerz, rheumatischer Schmerz, Fibromyalgie, Muskelschmerz, Tourette-Syndrom.

Die Verordnung von Cannabisblüten ist in der Leitlinie mit einer ausdrücklichen **Negativ-Empfehlung** versehen.

Das NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ist die Non-Profit-Vereinigung von 27 führenden US-amerikanischen Tumorzentren. Die **NCCN-Leitlinie zur Antiemesis** empfiehlt Dronabinol (5–10 mg p.o. 3- bis 4-mal täglich) oder Nabilon (1–2 mg p.o. 2-mal täglich) als Option zur Behandlung von therapierefraktärer Übelkeit und Erbrechen [NCCN 2018].

In ihrer **S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Onkologie“** empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin Cannabispräparate zur Verbesserung des Appetits bei Patienten mit Tumorkachexie und Geschmacksstörungen als **Drittlinien-Therapie** [Arends et al. 2015].

Cannabis: Indikationen-Präparate-Wirksamkeit-Sicherheit

- Auswirkungen des Gesetzes auf die Ärzte
- Dronabinol bei geriatrischen Patienten
- Einsatz von Cannabis in der Palliativmedizin
- Cannabistherapie in der Schmerztherapie –
Zwischenauswertung der Begleiterhebung
- Cannabispräparate bei chronischen Schmerzen
Erfahrungen der Schmerztherapeuten
- Cannabis in der Schmerzmedizin ein Positionspapier



(Der Schmerz Band 33/10- 2019)

Implications for practice

Currently, there is no evidence from RCTs to inform the practice of treating chronic pain patients with cannabinoids, cannabis, or **Cannabis-based medicine(CBM)** to alter pain intensity, disability, emotional distress, or sleep. Although other, lower-quality forms of evidence (eg, nonrandomised trials and case studies) are available analysing the beneficial and harmful effects of cannabis, cannabinoids, and CBM, these should be interpreted with caution because they are highly susceptible to bias and cannot provide a reliable evidence base on which to translate into practice. In conclusion, the RCT evidence base for using cannabinoids, cannabis, and CBM is of low or very low quality, and we found very few beneficial effects of the drugs or strains that have been tested to date for people with pain.

As with any known analgesic, it is unlikely that cannabinoids, cannabis, or CBM will reduce pain for everyone. However, they may work for a small number of people, under the close supervision of specialists. High-quality trials of other cannabinoids or CBM that have not been tested in clinical trials may provide more answers.



Dr. Rudolf Likar
Dr. Herbert Janig Dr. Georg Pinter
Michael Schmieder, MAE Dr. Reinhard Sittl
Dr. Slaven Stekovic

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE



ueberreuter

Vielen Dank!

