

# Medizinischer Cannabis und Cannabinoide

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Bezeichnung, Herkunft und Charakterisierung der arzneilich ver- wendeten Pflanzenteile .....	3
2.2 Inhaltsstoffe und Qualitätsanforderungen .....	4
2.3 Anwendungsgebiete .....	4
2.4 Art der Anwendung und Dosierung .....	5
2.5 Pharmakologische Wirkungen .....	6
<b>3 Klinische Wirksamkeit</b> .....	<b>7</b>
3.1 Antitumoröse Therapie .....	7
3.2 Supportive / palliative Therapie .....	7
3.2.1 Übelkeit / Erbrechen .....	7
3.2.1.1 Zusammenfassung .....	7
3.2.1.1.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) .....	7
3.2.1.1.2 Strahlentherapie-induzierte Übelkeit .....	7
3.2.1.1.3 Multifaktorielle Übelkeit .....	8
3.2.1.2 Leitlinien .....	8
3.2.1.3 Systematische Übersichtsarbeiten und klinische Studien .....	8
3.2.1.3.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) .....	8
3.2.1.3.2 Klinische Studien zu CINV .....	9
3.2.1.3.3 Klinische Studien zu Strahlentherapie-bedingter Übelkeit .....	9
3.2.1.3.4 Klinische Studien zu multifaktorieller Übelkeit .....	10
3.2.2 Anorexie / Tumorkachexie .....	10
3.2.2.1 Zusammenfassung .....	10
3.2.2.2 Aussagen in Leitlinien .....	10
3.2.2.3 Klinische Studien zur Tumorkachexie .....	10
3.2.3 Gesuchs- und Geschmacksempfindung .....	11
3.2.3.1 Zusammenfassung .....	11
3.2.3.2 Leitlinien .....	11
3.2.3.3 Klinische Studien .....	11
3.2.4 Schmerz .....	12
3.2.4.1 Zusammenfassung .....	12
3.2.4.1.1 Schmerzen bei Tumorpatienten .....	12
3.2.4.1.2 Neuropathische Schmerzen .....	12
3.2.4.2 Leitlinien .....	12
3.2.4.2.1 Schmerzen bei Tumorpatienten .....	12
3.2.4.2.2 Neuropathische Schmerzen (bei Pat. ohne Tumorerkrankungen) .....	12

3.2.4.3 Systematische Übersichtsarbeiten und klinische Studien.....	13
3.2.4.3.1 Schmerzen bei Tumorpatienten .....	13
3.2.4.3.2 Neuropathischer Schmerz.....	13
3.2.5 Lebensqualität .....	13
3.2.5.1 Zusammenfassung .....	13
3.2.5.2 Klinische Studien zu Lebensqualität .....	14
3.3 Prävention maligner Erkrankungen.....	14
3.4 Pädiatrische Onkologie .....	14
<b>4 Sicherheit .....</b>	<b>14</b>
4.1 Unerwünschte Wirkungen.....	14
4.2 Kontraindikationen.....	14
4.3 Arzneimittelinteraktionen .....	15
4.4 Sonstiges .....	15
<b>5 Literatur .....</b>	<b>15</b>
<b>10 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>19</b>
<b>11 Link zur englischen Version.....</b>	<b>20</b>
<b>12 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten .....</b>	<b>20</b>

# Medizinischer Cannabis und Cannabinoide

Die Inhalte der Leitlinie wurden von CAM Cancer und dem Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON) erarbeitet, begutachtet und freigegeben. Sie liegen auf Onkopedia in deutscher und auf dem Informationsportal von [CAM Cancer](#) in englischer Sprache vor.

**Stand:** Februar 2021

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Markus Horneber, Christian Landwehr, Natalie Kalbermatten-Magaya, Janine Ziemann, Christoph Ritter, CAM-Cancer Consortium

## 1 Zusammenfassung

Zubereitungen aus den Inhaltsstoffen der Hanfpflanze *Cannabis sativa* L. zur Anwendung für medizinische Zwecke werden als medizinischer Cannabis bezeichnet. Cannabinoide sind dabei die für die Pflanzengattung der Hanfgewächse charakteristischen Inhaltsstoffe und für die pharmakologischen Wirkungen verantwortlich. Zu den häufigen Anwendungsgebieten von medizinischem Cannabis zählen neurogene Spastik, Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen, Anorexie und chronische Schmerzen.

Kurz zusammengefasst geben die Ergebnisse aus randomisierten Interventionsstudien folgendes Bild zur Wirksamkeit von medizinischem Cannabis und Cannabinoiden in der symptombezogenen Therapie:

- leichte Verstärkung der Wirkung von antiemetischen Standardtherapeutika,
- keine bis leichte appetitsteigernde Wirkung,
- mögliche Verbesserung von Geschmacksstörungen und
- leichte analgetische Wirkung bei neuropathischen Schmerzen.

Bei der Anwendung von medizinischem Cannabis und Cannabinoiden treten häufig und in Abhängigkeit von der Dosis Wirkungen auf das zentrale Nervensystem auf, wie bspw. Stimmungsänderungen (Euphorie ebenso wie Dysphorie), Gedächtnisstörung, verschwommenes Sehen und Schwindel sowie Mundtrockenheit. Das Risiko für Arzneimittelinteraktionen der verschiedenen Zubereitungen aus medizinischem Cannabis und Cannabinoiden ist gering.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Bezeichnung, Herkunft und Charakterisierung der arzneilich verwendeten Pflanzenteile

Unter dem Begriff medizinischer Cannabis werden die Blüten beziehungsweise deren Extrakt sowie Zubereitungen aus den Inhaltsstoffen der weiblichen Hanfpflanze *Cannabis sativa* L. (Hanf) zusammengefasst, die zur Anwendung für medizinische Zwecke bestimmt sind. Diese Pflanzenart aus der Familie der Hanfgewächse (Cannabaceae) ist vor allem wegen der lang gestielten, fingerförmig geteilten Blätter, die auch als Rauschmittel verwendet werden, international bekannt. Bisläng gilt als umstritten, ob es sich bei *Cannabis indica* und *Cannabis ruderalis* um Unterarten von *Cannabis sativa* oder eigenständige Arten handelt [1, 2].

Aufgrund der Nutzung zur Fasergewinnung verbreitete sich Cannabis als Kulturpflanze von Zentralasien zunehmend in der ganzen Welt [3]. Dieser Nutzhanf zeichnet sich jedoch durch einen niedrigen Gehalt der psychoaktiven Inhaltsstoffe gegenüber dem Hanf für medizinische Zwecke aus, dessen Anbau national unterschiedlich geregelt ist [4]. Im Volksmund stellt Cannabis auch einen Sammelbegriff für die aus Hanf hergestellten Rauschmittel dar. Während Marihuana (auch Mary Jane, Gras oder Weed) aus den getrockneten Blättern und Blüten gewonnen wird, basiert Haschisch (auch Dope oder Shit) auf dem Harz der Blütenstände [5].

## 2.2 Inhaltsstoffe und Qualitätsanforderungen

Bislang konnten in *Cannabis sativa* ca. 560 unterschiedliche Substanzen identifiziert werden [6]. Davon stellen um die 120 Cannabinoide dar, die für diese Pflanzengattung charakteristisch und für die pharmakologische Wirkung verantwortlich sind [6]. Cannabinoide sind eine nicht-einheitliche Stoffgruppe. Sie umfassen die in der Pflanze vorkommenden Phytocannabinoide und synthetische Cannabinoide und körpereigene Botenstoffe, die Endocannabinoide. Die wichtigsten Phytocannabinoide sind Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) sowie deren inaktive Vorstufen Delta-9-Tetrahydrocannabinolsäure (THC-A) und Cannabidolsäure (CBD-A) [6]. Die Konzentration der Cannabinoide hängt von der Pflanzendroge (Blüten oder Blätter) und dem Zubereitungsverfahren ab. Die höchste Menge findet sich im ätherischen Öl, das durch Destillation der Blüten oder des Harzes gewonnen wird [3]. Dieses ätherische Öl darf nicht mit dem aus Cannabissamen gewonnenen Hanföl verwechselt werden, das als Speiseöl keine nennenswerten Mengen an Cannabinoiden enthält.

Auf europäischer Ebene gibt es bislang keine einheitlichen Qualitätsstandards für Cannabis und dessen arzneiliche Zubereitungen. Das Deutsche Arzneibuch enthält Monographien zu den Cannabisblüten, Cannabisölharz sowie den Inhaltsstoffen Dronabinol (THC) und Cannabidiol. Entsprechende Vorschriften für den Cannabisextrakt befinden sich in der Erarbeitung.

Die Droge Cannabisblüten setzt sich aus den blühenden, getrockneten Triebspitzen der weiblichen Pflanze von *Cannabis sativa* L. zusammen. Der Gehalt sollte zwischen 90 und 110 % der deklarierten Menge an Cannabinoiden (z.B. THC und CBD) sowie Cannabinoid-Carbonsäuren (u.a. THC-A und CBD-A), berechnet als THC bzw. CBD, entsprechen.

Nabilon ist ein synthetisches Derivat von THC mit vergleichbaren pharmakologischen Wirkungen.

## 2.3 Anwendungsgebiete

Seit März 2017 haben Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen in Deutschland den Anspruch auf eine Versorgung mit Cannabis sowie den Arzneimitteln Dronabinol und Nabilon, wenn therapeutische Alternativen nicht möglich sind und die „nicht ganz entfernt“ liegende Aussicht auf Verbesserung besteht.

Die Ergebnisse aus Interventionsstudien begründen den Einsatz von arzneilichem Cannabis in der Therapie bei Spastik, Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen, Anorexie bei HIV/Aids und chronischen Schmerzen. Weitere potenzielle Anwendungsgebiete stellen gastrointestinale, neuroinflammatorische, neurologische und psychische Erkrankungen dar [7].

Cannabidiol (CBD) wird als Einzelsubstanz bei Epilepsien [8, 9, 10] und aufgrund antipsychotischer Effekte bei Schizophrenien und schizophreniformen Psychosen eingesetzt [11, 12, 13].

## 2.4 Art der Anwendung und Dosierung

Zur medizinischen Anwendung kann Cannabis in Deutschland als Rezepturarzneimittel (Cannabisblüten und -extrakt, Dronabinol-/Cannabidolzubereitungen), als zugelassenes Fertigarzneimittel (Canemes® und Sativex®) oder als Fertigarzneimittel ohne Zulassung in Deutschland (Marinol® als Import) verordnet werden [14]. Diese Arzneimittel werden oral in Form einer öligen oder alkoholischen Lösung, Kapsel, Tee oder als Spray zur Anwendung in der Mundhöhle verabreicht. Auf Wunsch des Patienten sowie in Abhängigkeit der Erkrankung kann aber auch eine Inhalationstherapie sinnvoll sein. Dabei ist das Verdampfen mittels eines mechanischen Zerstäubers (Vaporisators) gegenüber dem Rauchen zu bevorzugen, um das Einatmen potenzieller Schadstoffe zu vermeiden [15, 16].

Da die erforderliche Dosis individuell variieren kann, sollte sie entsprechend der Einnahmeart, Indikation und Wirkdauer auf den Patienten angepasst werden.

Sowohl arzneilicher Cannabis als auch Cannabinoidzubereitungen sollten einschleichend dosiert werden, um akute unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden. [Tabelle 1](#) gibt einen Überblick über die Dosierungen von Cannabisblüten, -extrakt und Cannabinoiden.

**Tabelle 1: Dosierung von Cannabisblüten, Cannabinoiden und Cannabisextrakt zur oralen Anwendung sowie zur Anwendung in der Mundhöhle**

Arzneimittel	Anfangsdosis/Tag	Tagesdosen
Cannabisblüten	0,05 bis 0,1 g	bis 3 g
THC	1,7 bis 2,5 mg	bis 30 mg
Nabilon (Canemes®)	1 mg	bis 6 mg
Cannabisextrakt (Sativex®)	1 Sprühstoß (= 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD)	bis 12 Sprühstöße

Legende:

Quelle: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2fs00103-019-02970-6>

Die individuellen Dosisschwankungen sind mitunter auf die pharmakokinetischen Eigenschaften wie die geringe Wasserlöslichkeit der Cannabinoide zurückzuführen, die nur eine orale Bioverfügbarkeit von 5-20 % bedingen [17]. Durch Inhalation kann der Anteil vergleichsweise wesentlich höher liegen und der Wirkungseintritt beschleunigt werden. So wird die maximale Plasmakonzentration bereits nach etwa 20 Minuten erreicht, bei oraler Aufnahme erst nach 2-4 Stunden, siehe [Tabelle 2](#). Die pharmakologischen Effekte korrelieren dabei nicht mit den maximalen Plasmakonzentrationen [18]. Die Wirkstoffe sind aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von 28-57 Stunden über mehrere Tage bis Wochen noch im Blut und Urin nachweisbar. Zur Steigerung der Resorption kann die Löslichkeit der Cannabinoide durch die Einnahme mit fettreicher Nahrung oder durch die galenische Zubereitung, z.B. in Sesamöl, verbessert werden.

**Tabelle 2: Wirkeintritt und -dauer bei inhalativer und oraler Cannabisanwendung**

Wirkparameter	Inhalation	orale Aufnahme
Wirkeintritt	< 5 Minuten	30 bis 90 Minuten
maximaler Effekt	< 15 Minuten	2 bis 3 Stunden
Wirkdauer	3 bis 4 Stunden	4 bis 8 Stunden

Legende:

Quelle: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2fs00103-019-02970-6>

Zur Kostenübernahme muss vor Behandlungsbeginn die Genehmigung der Krankenkasse (Dauer 3-5 Wochen, 3 Tage bei SAPV) vorliegen, die nur „in begründeten Ausnahmefällen“ abgelehnt werden darf [19].

Ausgenommen davon sind Cannabidiolhaltige Arzneimittel, da sie nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fallen. Zubereitungen aus CBD können aber auch als Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel oder Kosmetik rezeptfrei bezogen werden, wenn der THC-Gehalt unter 0,2 % liegt. Häufig weichen die tatsächlichen Mengen dieser Produkte jedoch von der Deklaration ab und enthalten zum Teil höhere Mengen an THC [20]. Das in den USA zugelassene Cannabidiolhaltige Fertigarzneimittel Epidiolex® hat in der EU den Status eines „Orphan Drug“.

Bei einer Verordnung von Cannabisblüten oder -extrakt muss die Sorte der Hanfpflanze oder die gewünschte Menge an THC und CBD (in Prozent) auf dem Rezept angegeben werden. Informationen zur korrekten Anwendung der betäubungsmittelrechtlichen Regelungen bei der Verschreibung von Cannabisarzneimitteln finden sich auf folgenden Fachwebsites:

- [https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Hinweise\\_Aerzte/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Hinweise_Aerzte/_node.html)
- <https://m.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/apo-tipp/hilfe-ein-cannabis-rezept/>

## 2.5 Pharmakologische Wirkungen

Viele Wirkungen pflanzlicher und synthetischer Cannabinoide werden im menschlichen Organismus durch das Endocannabinoidsystem und seine Rezeptoren vermittelt. Bisher werden zwei Arten von zellmembranständigen Rezeptoren als Cannabinoid-Rezeptoren bezeichnet: CB1 und CB2. Nicht abgeschlossen ist die Diskussion, ob noch weitere Rezeptoren zum Endocannabinoidsystem gehören. Beide CB gehören zu den inhibitorischen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und führen über eine Hemmung der Adenylatcyclase zu einer Abnahme von intrazellulären Second-Messenger-Substanzen [21].

CB1 sind in großer Dichte im Cortex und im Hippocampus, sowie in Basalganglien und im Kleinhirn vorhanden. Sie sind damit in Arealen zu finden, die mit der geistigen Leistungsfähigkeit und Motivation verbunden sind, aber auch mit der Bewegungskoordination und der räumlichen Orientierung sowie von Sinneswahrnehmungen. CB1 üben durch eine präsynaptische Hemmung eine wichtige Schutzfunktion im zentralen Nervensystem aus, wodurch eine Überaktivität oder Unteraktivität vieler Transmittersysteme ausgeglichen wird [22].

Die CB2 finden sich auf nahezu allen Zellen des Immunsystems und im zentralen Nervensystem auf Mikrogliazellen. Sie haben eine milde antiinflammatorische Wirkung und modulieren dadurch akute und chronische entzündliche Prozesse [23].

Zu den natürlichen Liganden beider Rezeptortypen gehören die Anandamide, die Derivate der Arachidonsäure sind und als Endocannabinoide bezeichnet werden.

Tetrahydrocannabinol ist ein partieller Agonist an beiden Cannabinoidrezeptoren. Seine psychotropen Wirkungen sind im Wesentlichen auf eine Aktivierung von CB1 zurückzuführen. Dies gilt sowohl für die therapeutisch erwünschten Wirkungen auf das Schmerz-, Übelkeits- und Appetitempfinden sowie auf die Motorik, aber auch die therapeutisch unerwünschten Wirkungen, wie Dysphorie, Halluzinationen, Einschränkung der Denk- und Gedächtnisleistung, Schwindel und vegetative Symptome [24].

Im Gegensatz zu THC bindet CBD nur schwach an die Rezeptoren des Cannabinoidsystems. Als allosterischer Modulator an den CB1 führt CBD zu einer verminderten Bindung von und Aktivierung durch THC [25]. Die antiepileptische Wirkung von CBD soll durch Hemmung des Anandamid-Abbaus durch die Fatty acid amide hydrolase (FAAH) entstehen. Im Tierversuch führt eine erhöhte Anandamidkonzentration im Liquor zu einer Abnahme der Krampfhäufigkeit.



## **3 Klinische Wirksamkeit**

### **3.1 Antitumoröse Therapie**

Es liegen keine Veröffentlichungen von interventionellen klinischen Studien zum antitumorösen Einsatz von medizinischem Cannabis und Cannabinoiden vor.

### **3.2 Supportive / palliative Therapie**

#### **3.2.1 Übelkeit / Erbrechen**

##### **3.2.1.1 Zusammenfassung**

###### **3.2.1.1.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV)**

Die Ergebnisse von randomisierten, kontrollierten Studien geben zusammengenommen einen Hinweis darauf, dass Cannabinoide wirksam bei CINV sind [26]. Da diese Studien aber fast alle aus der Zeit zwischen 1975 und 1991 stammen, in der es noch keine 5-HT<sub>3</sub>- oder NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten gab, sind diese Ergebnisse heute kaum mehr relevant.

Zwei Studien haben neuere Antiemetika eingesetzt [27, 28]. Die Ergebnisse von Meiri et al. [27] geben folgende Anhaltspunkte zum Einsatz von Dronabinol bei mäßig bis stark emetogener Chemotherapie:

- Dronabinol zusätzlich zu einer Standardmedikation (Dexamethason, Ondansetron) kann das Auftreten akuter CINV vermindern.
- Dronabinol zusätzlich zu einer Standardmedikation (Dexamethason, Ondansetron) kann das Auftreten von CINV über die Dauer der gesamten Chemotherapie vermindern, aber nicht besser als Ondansetron oder als eine Kombination aus Ondansetron und Dronabinol.
- Zur Minderung von verzögerter CINV durch Dronabinol ist keine gesicherte Aussage möglich.

Die Ergebnisse von Duran et al. [28] geben folgende Anhaltspunkte zum Einsatz von Nabiximols gegen bei mäßig emetogener Chemotherapie:

- Nabiximols kann eine verzögerte CINV bei Patienten vermindern, bei denen es während des vorausgegangenen Chemotherapiezyklus trotz antiemetischer Therapie zu verzögerter CINV gekommen war.
- Die Anwendung von Nabiximols ist mit einer erhöhten Rate unerwünschter Wirkungen verbunden

###### **3.2.1.1.2 Strahlentherapie-induzierte Übelkeit**

Die Ergebnisse von zwei Studien zur Strahlentherapie-bedingten Übelkeit geben Hinweise, dass die Wirkung von THC (Nabilon) in den jeweiligen Dosierungen sich nicht von einer Placebo-Medikation unterscheidet und auch nicht besser wirkt, als Metoclopramid [29, 30].

### 3.2.1.1.3 Multifaktorielle Übelkeit

Zu multifaktorieller Übelkeit, die bei Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadien und der palliativmedizinischen Versorgung häufig ist, wurden bisher nur Kasuistiken und eine nicht kontrollierte Beobachtungsstudie publiziert [31].

### 3.2.1.2 Leitlinien

Die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ der AWMF (2017) hat die Studie von Duran et al. [28] bewertet und verweist darüber hinaus auf die Leitlinie der ASCO und der MASCC/ESMO und macht die Aussage, dass Cannabinoide bei CINV „*im Ausnahmefall (...) zu erwägen*“ sind. Zum Einsatz bei strahlentherapieinduzierter Übelkeit nimmt sie keine Stellung.

Die Leitlinie der ASCO [32] basiert ihre Aussage auf die Daten der systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration [33] und gibt für Cannabis-basierte Medikamente folgende Einschätzung: *„Evidence remains insufficient for a recommendation regarding medical marijuana for the prevention of nausea and vomiting in patients with cancer who receive chemotherapy or radiation therapy. Evidence is also insufficient for a recommendation regarding the use of medical marijuana in place of the tested and US Food and Drug Administration–approved cannabinoids, dronabinol and nabilone, for the treatment of nausea and vomiting caused by chemotherapy or radiation therapy“*

Die Autoren der S3-Leitlinie der AWMF „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ kommen anhand einer Übersichtsarbeit [34] zu folgenden Einschätzungen: *„Bei unzureichendem Ansprechen der ätiologiebasierten Pharmakotherapie von Übelkeit und Erbrechen können Cannabinoide als Reservemittel bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung eingesetzt werden“* Im weiteren Text wird ergänzt: *„Die Studienlage zeigt einen Effekt von Cannabinoiden zur Kontrolle von chemoinduzierter Übelkeit und Erbrechen, erlaubt aber keine evidenzbasierte Empfehlung für Palliativpatienten außerhalb antitumoraler Therapien.“*

In Onkopedia werden die oralen Cannabinoide bei den „weiteren Medikamenten“ aufgeführt, gleichzeitig wird auf mögliche Nebenwirkungen hingewiesen, siehe Onkopedia Leitlinie [Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie](#).

### 3.2.1.3 Systematische Übersichtsarbeiten und klinische Studien

#### 3.2.1.3.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV)

Die systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration [33] schloss 23 Studien ein und untersuchte die Wirksamkeit folgender Cannabinoide: Nabilon in 12 Studien, 2-5 x tgl 1-2mg p.o. und Dronabinol in 11 Studien 10-15mg/m<sup>2</sup> oder 10-15mg abs., bis 5xtgl.) gegen CINV. Die eingeschlossenen Studien stammten fast alle aus der Zeit zwischen 1975 und 1991, in der es noch keine 5-HT<sub>3</sub>- oder NK1-Rezeptorantagonisten gab. Die Autoren des Reviews treffen folgende zusammenfassende Aussage: *„Cannabis-based medications may be useful for treating refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting. However, methodological limitations of the trials limit our conclusions and further research reflecting current chemotherapy regimens and newer anti-emetic drugs is likely to modify these conclusions“* [33].

Die systematische Übersichtsarbeit von Tafelski et al. [35] untersuchte sechs systematische Übersichtsarbeiten mit dem Thema Cannabinoide bei CINV. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Cannabinoide nur bei Durchbruchs- oder refraktärer CINV eingesetzt werden sollten.

### **3.2.1.3.2 Klinische Studien zu CINV**

Es existieren zwei Studien, die neuere Antiemetika einbeziehen und die nicht in die Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden [27, 28].

Meiri et al. [27] untersuchten in einer randomisierten Placebo-kontrollierten vierarmigen Studie die Wirksamkeit von Dronabinol und Ondansetron auf die verzögerte CINV bei 64 Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen, die mit mäßig bis stark emetogener Chemotherapie behandelt wurden. Alle Patienten erhielten zur antiemetischen Prophylaxe Dexamethason und Ondansetron am Tag 1 und zusätzlich entweder Dronabinol („Dronabinolgruppe“) oder Placebo („Placebogruppe“). An den Tagen 2-5 wurde die Dronabinolgruppe in drei weitere Gruppen randomisiert aufgeteilt (Ondansetron, Dronabinol oder Ondansetron + Dronabinol). Die Placebogruppe erhielt an den Tagen 2-5 weder Ondansetron noch Dronabinol, sondern nur Placebo (weshalb die Studie viel zu gering rekrutierte). Der primäre Endpunkt „Verhinderung von verzögerter Übelkeit“ an den Tagen 2 bis 5 nach der Chemotherapie unterschied sich nicht zwischen den drei Behandlungsgruppen (Ondansetron 58%, Dronabinol 54%, Ondansetron + Dronabinol 47%,  $p=n.s.$ ). Obwohl der Anteil der Patienten ohne verzögerte Übelkeit in der Placebogruppe deutlich geringer war (20%), war dieser Unterschied, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, nicht signifikant (Ergebnissicherheit: gering). Bei den sekundären Zielparametern waren Dronabinol, Ondansetron oder die Kombination der beiden Substanzen gleich wirksam und signifikant besser als Placebo bezüglich des Verhinderns von CINV im gesamten Studienzeitraum und Dronabinol besser als Placebo bezüglich des Verhinderns von CINV am ersten Tag.

In der zweiten randomisierten Placebo-kontrollierten Studie untersuchten Duran et al. [28] die Wirksamkeit von Nabiximols auf die verzögerte CINV bei 16 Patienten unter mäßig emetogener Chemotherapie, bei denen es während des vorausgegangenen Chemotherapiezyklus trotz antiemetischer Standardtherapie zu verzögerter CINV gekommen war. In der Interventionsgruppe erhielten die Patienten bei Auftreten von CINV Nabiximols in individueller Dosierung ab zwei Stunden und bis zu Tag 4 nach der Chemotherapie. Ihnen wurde eine toxisitätslimitierte Maximaldosis empfohlen. Dies wurde gegenüber Placebo verglichen. Alle Patienten erhielten als Basis eine antiemetische Standardtherapie. In der Nabiximols-Gruppe trat verzögertes Erbrechen als primärer Zielparameter signifikant seltener auf. Allerdings kam es in dieser Gruppe häufiger zu leicht- bis mäßiggradigen unerwünschten Ereignissen wie Angst, Halluzinationen, Schwindel und Mundtrockenheit (Ergebnissicherheit: gering).

### **3.2.1.3.3 Klinische Studien zu Strahlentherapie-bedingter Übelkeit**

Priestman et al. [29] verglichen in einer doppelblinden, randomisierten Cross-over Studie Nabilon mit Metoclopramid zur Prophylaxe von Strahlentherapie-induzierter Übelkeit bei 40 Patienten. Sie fanden keinen Unterschied in der antiemetischen Wirkung von 2mg Nabilon im Vergleich zu 30mg Metoclopramid, berichteten aber von häufigeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie bspw. Schwindel, Desorientiertheit, Mundtrockenheit, oder Müdigkeit, wenn die Patienten Nabilon erhalten hatten (Ergebnissicherheit: gering).

Côté et al. [30] untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Nabilon auf die Übelkeit (sekundärer Zielparameter) von 56 Patientinnen und Patienten mit HNO-Krebserkrankungen während der Radiotherapie. Die Autoren

fanden keine Unterschiede in der Übelkeit zwischen den beiden Gruppen (Ergebnissicherheit: moderat).

#### **3.2.1.3.4 Klinische Studien zu multifaktorieller Übelkeit**

Über einen Zeitraum von 30 Tagen wurden 112 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in einem spezialisierten Palliativzentrum beobachtet, von denen 47 Nabilon erhielten, 65 nicht [31]. Die Verbesserung der Übelkeit (und von Schmerzen) war Propensity-Score-bereinigt bei den Patienten, die Nabilon erhielten, signifikant besser. Zur Arzneimittelsicherheit liegen keine Informationen vor. Da die Patienten nicht randomisiert waren, lässt sich aus dieser Studie kein Kausalzusammenhang ableiten (Ergebnissicherheit: sehr gering).

### **3.2.2 Anorexie / Tumorkachexie**

#### **3.2.2.1 Zusammenfassung**

Die Ergebnisse von Strasser et al. [36] geben einen Hinweis, dass weder ein standardisierter Cannabis-Extrakt (THC/CBD), noch reines THC appetitsteigernd bei kachektischen Tumorpatienten wirkt.

Die Ergebnisse von Jatoi et al. [37] geben einen Hinweis, dass Dronabinol einen geringeren Einfluss auf Appetit, Nahrungsaufnahme und Körpergewicht hat als Megestrol.

Die Ergebnisse von Brisbois et al. [38] geben einen Anhaltspunkt, dass Dronabinol den Appetit verbessern kann, aber keinen Einfluss auf die Menge der Nahrungsaufnahme hat, siehe Kapitel 3.2.3.3.

Die Ergebnisse von Turcott et al. geben einen Anhaltspunkt, dass Nabilon zu einer geringfügigen Besserung des Appetits führt, die Kalorienaufnahme und das Körpergewicht nicht beeinflusst, aber zu einer höheren Aufnahme von Kohlenhydraten führt [39].

#### **3.2.2.2 Aussagen in Leitlinien**

Die ESPEN Leitlinie [40] zur Ernährung von Tumorpatienten hat vier Studien bewertet. Neben den drei unten erwähnten Studien [37, 38, 41] wurde eine nicht-vergleichende Studie [42] aufgenommen. Die ESPEN Leitlinie macht folgende Aussage: "*There are insufficient consistent clinical data to recommend cannabinoids to improve taste disorders or anorexia in cancer patients.*"

#### **3.2.2.3 Klinische Studien zur Tumorkachexie**

In der randomisierten, doppelblinden, dreiarmligen Studie von Strasser et al. [36] erhielten Patienten (n= 243) mit verschiedenen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, die einen ungewollten Gewichtsverlust von >5% hatten, über sechs Wochen entweder einen standardisierten Cannabis-Extrakt (zweimal täglich Kapsel mit 2,5mg THC und 1mg Cannabidiol), reines THC (Delta-9-Tetrahydrocannabinol; zweimal täglich Kapsel mit 2,5mg THC) oder ein Placebo. Die primären Endpunkte waren zum einen die Veränderung des Appetits zwischen den Zeitpunkten Studieneintritt und Woche 6, gemessen mittels einer visuellen Analogskala (als Mittelwert der täglichen Messwerte) und zum anderen die Veränderung der Lebensqualität (gemessen mittels einer verkürzten Form des EORTC QLQ-C30). Der gesamte QLQ-C30 wie auch ein Anorexie-Kachexie Fragebogen wurde alle zwei Wochen erhoben. Täglich wurde mittels einer visuellen

Analogskala die Nahrungsaufnahme durch den Patienten sowie Stimmung und Übelkeit bewertet. Bezüglich der primären Endpunkte, Appetit und Lebensqualität, zeigte sich nach den sechs Wochen zwischen den drei Armen kein signifikanter Unterschied. Auch in den sekundären Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Studie wurde nach einer Zwischenauswertung aufgrund der fehlenden Wirksamkeit vorzeitig beendet (Ergebnissicherheit hoch).

Jatoi et al. [37] untersuchten orales Dronabinol plus Placebo im Vergleich zu dem Progesteronderivat Megestrol (plus Placebo) im Vergleich zu beiden genannten Wirkstoffen. Insgesamt nahmen 469 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und Gewichtsverlust an dieser randomisierten, doppelt verblindeten Studie teil. Im Vergleich mit Dronabinol führte Megestrolacetat zu besseren Ergebnissen bei Appetit, Nahrungsaufnahme und Körpergewicht. Die Kombination der beiden Wirkstoffe war nicht wirksamer als Megestrol allein (Ergebnissicherheit hoch).

Turcott et al. [39] untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Nabilon auf Symptome des Anorexie-Kachexie Syndroms (primärer Zielparameter; AC/S-12 - FAACT) von 33 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen. Die Betroffenen erhielten für acht Wochen eine ansteigende Dosis von Nabilon oder Placebo. Die Dosis von Nabilon betrug in den ersten beiden Woche 1xtgl. 0,5mg und von der dritten bis zur achten Woche 1xtgl. 1mg. Die Symptome des Anorexie-Kachexie Syndroms sowie das Körpergewicht unterschieden sich nach vier und acht Wochen nicht zwischen den Gruppen. In der Nabilon Gruppe war der Appetit (VAS) etwas besser (P=0,06) und die Funktionalität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, signifikant besser (Ergebnissicherheit: gering).

### **3.2.3 Gesuchs- und Geschmacksempfindung**

#### **3.2.3.1 Zusammenfassung**

Die Ergebnisse von Brisbois et al. [38] geben einen Hinweis auf eine Verbesserung des Geschmackserlebens bei Tumorpatienten durch Dronabinol.

#### **3.2.3.2 Leitlinien**

Die ESPEN Leitlinie macht folgende Aussage: "*There are insufficient consistent clinical data to recommend cannabinoids to improve taste disorders or anorexia in cancer patients.*"

#### **3.2.3.3 Klinische Studien**

In der randomisierten, doppelblinden Studie von Brisbois et al. [38] erhielten Patienten (n=46) mit fortgeschrittener oder metastasierter Tumorerkrankung über 18 Tage entweder Dronabinol (zunächst 2,5mg mit steigender Dosierung) oder ein Placebo. Primärer Endpunkt war die Messung von Geschmack und Geruch mittels eines Fragebogens. Sekundäre Endpunkte waren Appetit, Übelkeit, Nahrungsaufnahme (mittels Ernährungstagebuch) und Lebensqualität (mittels FACT-Fragebogen mit einem Anorexie-Kachexie Teil). Geruch und Geschmack sowie Appetit waren im THC Arm signifikant besser als im Placebo-Arm. Die Menge der aufgenommenen Nahrung, die Lebensqualität sowie weitere Anorexie-Kachexieparameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen (Ergebnisqualität gering).

## **3.2.4 Schmerz**

### **3.2.4.1 Zusammenfassung**

#### **3.2.4.1.1 Schmerzen bei Tumorpatienten**

Die vorliegende Literatur ergibt einen Anhaltspunkt für die fehlende Wirksamkeit von Nabiximols bei Tumorschmerzen.

Die Ergebnisse einer Studie geben einen Anhaltspunkt, dass THC (Nabilon) die Schmerzen während einer Radiotherapie bei HNO-Krebserkrankungen nicht mindert [30].

Für andere Verabreichungsformen von Cannabinoiden liegen keine Daten aus interventionellen Studien vor.

#### **3.2.4.1.2 Neuropathische Schmerzen**

Der Cochrane Review [43] zum Einsatz von cannabisbasierten Medikamenten bei chronischen neuropathischen Schmerzen (Patienten ohne Tumorerkrankung) gibt einen Hinweis auf die Wirksamkeit von medizinischem Cannabis bei neuropathischen Schmerzen. Allerdings ist das Ausmaß der Schmerzreduktion gering, damit nur begrenzt klinisch relevant und verbunden mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen.

### **3.2.4.2 Leitlinien**

#### **3.2.4.2.1 Schmerzen bei Tumorpatienten**

Die ESMO Leitlinie „Management for cancer pain in adult patients“ [44], bewertete insgesamt fünf Studien zur Wirksamkeit von Nabiximols [45, 46, 47, 48, 49] und fasst die Ergebnisse folgendermaßen zusammen: *„For advanced cancer patients with pain not fully alleviated by opioid therapy, the additive effect of nabiximols to the on-going opioid treatment remains unclear.“*

Die S3-Leitlinie der AMWF „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ macht keine Aussage zum Einsatz von Cannabinoiden in der Schmerztherapie.

#### **3.2.4.2.2 Neuropathische Schmerzen (bei Pat. ohne Tumorerkrankungen)**

Im Positionspapier der European Pain Federation (EFIC) zur Nutzung von Cannabinoiden zur Behandlung chronischer Schmerzen steht folgende Empfehlung: *„Therapy with cannabis-based medicines should only be considered by experienced clinicians as part of a multidisciplinary treatment and preferably as adjunctive medication if guideline-recommended first-and second-line therapies have not provided sufficient efficacy or tolerability. The quantity and quality of evidence are such that cannabis-based medicines may be reasonably considered for chronic neuropathic pain“* [50].

### **3.2.4.3 Systematische Übersichtsarbeiten und klinische Studien**

#### **3.2.4.3.1 Schmerzen bei Tumorpatienten**

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse [51] schloss 5 RCT mit 1534 Teilnehmern ein, die die Wirkung von Nabiximols oder mukosalem THC-Spray im Vergleich zu Placebo bei starken Tumorschmerzen trotz Opiattherapie untersuchten [45, 47, 48, 49]. Es zeigte sich keine signifikante Schmerzverbesserung durch Cannabinoide und kein Unterschied bei Nebenwirkungen Grad 3-4. Die Patienten, die Cannabinoide erhalten hatten, schätzten ihr Befinden etwas besser ein ( $p=0.04$ , NNTB=16), aber die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen war höher unter Nabiximols/THC und es kam zu mehr neurologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen als bei Placebo. Die Autoren sahen bei allen fünf Studien eine sehr niedrige Ergebnissicherheit.

Côté et al.[30] untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Nabilon auf die Schmerzen (sekundärer Zielparameter) von 56 Patientinnen und Patienten mit HNO-Krebserkrankungen während der Radiotherapie. Die Autoren fanden keinen Unterschied bei den Schmerzen zwischen den beiden Gruppen (Ergebnissicherheit: moderat). Näheres zu der Studie siehe 3.2.5.2.

#### **3.2.4.3.2 Neuropathischer Schmerz**

Ein Cochrane Review [43] zu neuropathischen Schmerzen (keine Tumorpatienten) schließt 16 Studien mit insgesamt 1750 Patienten in verschiedene Metaanalysen ein. Die Autoren stellen eine begrenzte Ergebnissicherheit der Studien für den Einsatz von Cannabispräparaten fest (Nabiximols, 10 Studien, Nabilon, 2 Studien, Dronabinol, 2 Studien und inhalatives THC/CBD-Gemisch, 2 Studien). Die Auswertung ergab einen Hinweis auf die Wirksamkeit von Cannabispräparaten bei neuropathischen Schmerzen mit einer Schmerzreduktion von 4-8 % (sehr niedrige bis moderate Ergebnissicherheit). Die Anzahl an Nebenwirkungen Grad 3-4 unterschieden sich nicht, allerdings ergaben die kumulierten Daten, dass Patienten, die Cannabispräparate erhalten hatten, häufiger die Studien abbrechen (5% vs. 10%) und mehr unerwünschte Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Ängste, psychotische Symptome, Abhängigkeit hatten.

### **3.2.5 Lebensqualität**

#### **3.2.5.1 Zusammenfassung**

Die Ergebnisse einer Studie geben einen Anhaltspunkt, dass mit THC (Nabilon) die Lebensqualität während einer Radiotherapie bei HNO-Krebserkrankungen nicht besser ist als mit einer Placebo-Therapie [30].

Die Ergebnisse von Turcott et al. geben einen Anhaltspunkt, dass Nabilon zu einer Besserung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomen (NSCLC) beitragen kann [39].



### **3.2.5.2 Klinische Studien zu Lebensqualität**

Côté et al. [30] untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Nabilon auf die Lebensqualität (primärer Zielparameter) von 56 Patientinnen und Patienten mit HNO-Krebserkrankungen während der Radiotherapie. Die Betroffenen erhielten für die Dauer der Radiotherapie (7 Wochen) eine ansteigende Dosis von Nabilon oder Placebo. Die Dosis von Nabilon betrug in der ersten Woche 1xtgl. 0,5mg, in der zweiten Woche 2xtgl. 0,5mg und von der dritten bis zum Abschluss der Radiotherapie 2xtgl. 1mg. Appetit, Übelkeit, Schmerzen und Radiotherapie-assoziierte unerwünschte Wirkungen waren weitere Zielparameter. Die Autoren fanden keine Verlängerung der Zeit, bis sich die Lebensqualität während der Radiotherapie verschlechterte in der Gruppe die Nabilon erhalten hatte. Die Verträglichkeit von Nabilon war in dieser Studie und Dosierung sehr gut (Ergebnissicherheit: moderat).

Turcott et al. [39] untersuchten in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Nabilon auf die Funktionalität (sekundärer Zielparameter; EORTC QLQ-C30) von 33 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen. Die Autoren fanden in der Nabilon-Gruppe eine bessere Funktionalität als in der Placebo-Gruppe (Ergebnissicherheit: gering). Näheres zu der Studie siehe Kapitel 3.2.2.3.

## **3.3 Prävention maligner Erkrankungen**

-

## **3.4 Pädiatrische Onkologie**

-

# **4 Sicherheit**

## **4.1 Unerwünschte Wirkungen**

Wirkungen von medizinischem Cannabis auf das zentrale Nervensystem können erwünscht oder unerwünscht sein. Dosisabhängig treten folgende Wirkungen häufig auf: Stimmungsänderungen (Euphorie ebenso wie Dysphorie), Depression, Angst und Paranoia, Gefühl der Depersonalisation, Halluzinationen, Gedächtnisstörung, verschwommenes Sehen und Schwindel [17]. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen sind Hypotonie und Tachykardie. Darüber tritt oft Mundtrockenheit bei der Einnahme von Cannabis auf [24].

In den randomisierten kontrollierten Studien war Schwindel (15,5%) die häufigste unerwünschte Wirkung von medizinischem Cannabis [52].

Da sich bei längerer Anwendung Toleranzen für die psychotropen und kardiovaskulären Wirkungen entwickeln, sollte eine längerdauernde Behandlung nicht abrupt beendet werden [17].

Die spezifischen Nebenwirkungen von CBD in den Studien zur Epilepsiebehandlung waren Somnolenz, Fatigue, Erbrechen, Fieber, Lethargie und Leberwerterhöhungen. Insgesamt hatte CBD in diesen Studien eine gute Verträglichkeit [10].

## **4.2 Kontraindikationen**

Auch wenn eine Kausalität nicht nachgewiesen ist, gelten psychotische Erkrankungen oder deren familiäre Vorbelastung als Kontraindikation für die Anwendung von medizinischem



Cannabis. (<https://www.aerzteblatt.de/archiv/186476/Medizinisches-Cannabis-Die-wichtigsten-Aenderungen>).

THC tritt in die Plazenta über und wird in der Muttermilch angereichert. Kontrovers werden Daten zum Einfluss von Cannabinoiden auf die männliche Fortpflanzungsfähigkeit diskutiert, wobei es Evidenz für eine Senkung der Spermienzahl und -motilität durch Cannabinoide gibt [53]. Daher dürfen Schwangere und stillende Mütter sowie Männer und Frauen mit Kinderwunsch kein medizinisches Cannabis oder Cannabinoide einnehmen.

Einige medizinische Cannabis- oder Cannabinoidzubereitungen enthalten Zusatzstoffe, z.B. Sesamöl, die Allergien auslösen können [54].

### 4.3 Arzneimittelinteraktionen

Das Interaktionspotenzial der verschiedenen Zubereitungen aus medizinischem Cannabis und Cannabinoiden ist gering. Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass die Einnahme von und 200 mL Tee aus Cannabisblüten, das 3mal tägliche Rauchen von Marijuana-Zigaretten mit einem THC-Gehalt von ca. 4% sowie die orale Einnahme von THC bis zu 10mg pro Tag zu keiner klinisch relevanten Beeinflussung des Metabolismus von CYP450-Substraten führt.

Die therapeutische Anwendung von Cannabidiol kann insbesondere bei Kindern zu erhöhten Plasmaspiegeln von Arzneistoffen führen, die Substraten von CYP3A4 oder CYP2C19 sind.

### 4.4 Sonstiges

Die Verwendung von Medikamenten auf Cannabisbasis kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen beeinträchtigen, insbesondere während der Phasen einer Dosissteigerung.

## 5 Literatur

1. Hillig KW. Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). Genetic Resources and Crop Evolution. 2005;52:161-80. DOI:10.1007/s10722-003-4452-y
2. de Meijer EPM. The Chemical Phenotypes (Chemotypes) of Cannabis. In: Pertwee RG, editor. Handbook of Cannabis: Oxford University Press; 2014. p. 89-110.
3. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. Frontiers in plant science. 2016;7:19.
4. Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. Epilepsy & Behavior. 2017;70:288-91. DOI:10.1016/j.yebeh.2016.11.021
5. Fitzgerald KT, Bronstein AC, Newquist KL. Marijuana poisoning. Topics in companion animal medicine. 2013;28(1):8-12. DOI:10.1053/j.tcam.2013.03.004
6. Turner SE, Williams CM, Iversen L, Whalley BJ. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. Progress in the chemistry of organic natural products. 2017;103:61-101. DOI:10.1007/978-3-319-45541-9\_3
7. Bundesgesundheitsministerium. Cannabis: Potenzial und Risiken (CaPRis) 2019 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/drogen-und-sucht/details.html?bmg%5Bpubid%5D=3260>].
8. Dale T, Downs J, Olson H, Bergin AM, Smith S, Leonard H. Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder. Epilepsy Res. 2019;151:31-9. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.001

9. Billakota S, Devinsky O, Marsh E. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(2):220-6. DOI:[10.1097/WCO.0000000000000660](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000660)
10. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol.* 2019. DOI:[10.1002/jcph.1387](https://doi.org/10.1002/jcph.1387)
11. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2018;175(3):225-31. DOI:[10.1176/appi.ajp.2017.17030325](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325)
12. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(7):1923-32. DOI:[10.1007/s00213-018-4885-9](https://doi.org/10.1007/s00213-018-4885-9)
13. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational psychiatry.* 2012;2:e94. DOI:[10.1038/tp.2012.15](https://doi.org/10.1038/tp.2012.15)
14. Kiefer A, Eckert-Lill C, Bussick D, Hörning M, Reimann H. Cannabis für medizinische Zwecke und seine ärztliche Verordnung. *Bundesgesundheitsblatt.* 2019;62:811-7. DOI:[10.1007/s00103-019-02970-6](https://doi.org/10.1007/s00103-019-02970-6)
15. Lanz C, Mattsson J, Soydaner U, Brenneisen R. Medicinal Cannabis: In Vitro Validation of Vaporizers for the Smoke-Free Inhalation of Cannabis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147286. DOI:[10.1371/journal.pone.0147286](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147286)
16. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(2):494-502. DOI:[10.1021/tx700275p](https://doi.org/10.1021/tx700275p)
17. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60. DOI:[10.2165/00003088-200342040-00003](https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003)
18. Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer.* 2003;11(3):137-43. DOI:[10.1007/s00520-002-0387-7](https://doi.org/10.1007/s00520-002-0387-7)
19. Müller-Vahl K, Grotenhermen F. Medizinisches Cannabis: Die wichtigsten Änderungen. *Dtsch Arztebl International.* 2017;114(8):352-356.
20. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA.* 2017;318(17):1708-9. DOI:[10.1001/jama.2017.11909](https://doi.org/10.1001/jama.2017.11909)
21. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):588-631. DOI:[10.1124/pr.110.003004](https://doi.org/10.1124/pr.110.003004)
22. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(4):311-27. DOI:[10.1139/cjpp-2016-0346](https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0346)
23. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23):4449-70. DOI:[10.1007/s00018-016-2300-4](https://doi.org/10.1007/s00018-016-2300-4)
24. Hoch E, Friemel CM, Schneider M. Cannabis: Potenzial und Risiko: Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2019.
25. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* 2015;172(20):4790-805. DOI:[10.1111/bph.13250](https://doi.org/10.1111/bph.13250)

26. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):Cd009464. DOI:10.1002/14651858.CD009464.pub2
27. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(3):533-43. DOI:10.1185/030079907x167525
28. Duran M, Perez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):656-63. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x
29. Priestman SG, Priestman TJ, Canney PA. A double-blind randomised cross-over comparison of nabilone and metoclopramide in the control of radiation-induced nausea. *Clin Radiol.* 1987;38(5):543-4. DOI:10.1016/s0009-9260(87)80151-4
30. 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):317-24. DOI:10.1177/0003489415612801
31. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol.* 2008;6(3):119-24. PMID:18402303
32. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240-61. DOI:10.1200/JCO.2017.74.4789
33. Smith LA, Jess CE. Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;33(8):3415-22. DOI: Smith LA, Jess CE. Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;33(8):3415-22. DOI:10.1002/14651858.CD009464.pub2
34. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):220-34. DOI:10.1002/jcsm.12273
35. Tafelski S, Hauser W, Schafer M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting--a systematic review of systematic reviews. *Schmerz.* 2016;30(1):14-24. DOI:10.1007/s00482-015-0092-3
36. Strasser F, Lüftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, 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):3394-400. DOI:10.1200/JCO.2005.05.1847
37. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, 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):567-73. DOI:10.1200/JCO.2002.20.2.567
38. Brisbois TD, de K, I, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2086-93. DOI:10.1093/annonc/mdq727

39. Turcott JG, Del Rocio Guillen Nunez M, Flores-Estrada D, Onate-Ocana LF, Zatarain-Barron ZL, Barron F, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3029-38. DOI:10.1007/s00520-018-4154-9
40. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015
41. Strasser F, Blum D, Bueche D. Invasive palliative interventions: when are they worth it and when are they not? *Cancer J*. 2010;16(5):483-7. DOI:10.1097/PPO.0b013e3181f842b3
42. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care*. 1994;10(1):14-8. PMID:8035251
43. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:Cd012182. DOI:10.1002/14651858.CD012182.pub2
44. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement\_4):iv166-iv91. DOI:10.1093/annonc/mdy152
45. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-79. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
46. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-18. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014
47. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13(5):438-49. DOI:10.1016/j.jpain.2012.01.003
48. Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *British Journal of Pain*. 2017;11(3):119-33. DOI:10.1177/2049463717710042
49. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-88 e1. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001
50. Hauser W, Finn DP, Kalso E, Krceviski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547-64. DOI:10.1002/ejp.1297
51. Hauser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain : A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz* 33:424-436. 2019. DOI:10.1007/s00482-019-0373-3

52. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ. 2008;178(13):1669-78. DOI:10.1503/cmaj.071178
53. Rossato M, Ion PF, Ferigo M, Clari G, Foresta C. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(2):984-91. DOI:10.1210/jc.2004-1287
54. Slatkin NE. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. J Support Oncol. 2007;5(5 Suppl 3):1-9. PMID:17566383

## 10 Anschriften der Verfasser

### **Dr. Markus Horneber**

Universitätskliniken für Innere Medizin,  
Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie &  
Schwerpunkt Pneumologie,  
Klinikum Nürnberg, Paracelsus Med. Privatuniversität  
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1  
90491 Nürnberg  
[Markus.Horneber@klinikum-nuernberg.de](mailto:Markus.Horneber@klinikum-nuernberg.de)

### **Christian Landwehr**

Klinikum Nürnberg  
Ambulantes Behandlungszentrum  
Klinik für Innere Medizin / Onkologie und Hämatologie  
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1  
90419 Nürnberg  
[abc@klinikum-nuernberg.de](mailto:abc@klinikum-nuernberg.de)

### **Dr. Natalie Kalbermatten-Magaya**

Kantonsspital St. Gallen  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Rorschacher Strasse 95  
9007 St.Gallen  
[onkologie@kssg.ch](mailto:onkologie@kssg.ch)

### **Janine Ziemann**

Unimedizin Greifswald  
Institut für Community Medicine  
Abt. Methoden der Community Medicine  
Walther-Rathenau-Str. 48  
17475 Greifswald  
[janine.ziemann@med.uni-greifswald.de](mailto:janine.ziemann@med.uni-greifswald.de)

### **Prof. Dr. rer. nat. Christoph Ritter**

Universität Greifswald  
Institut für Pharmazie, Klinische Pharmazie  
Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17  
17487 Greifswald  
[ritter@uni-greifswald.de](mailto:ritter@uni-greifswald.de)

**CAM-Cancer Consortium**

NAFKAM - The National Research Center  
in Complementary and Alternative Medicine  
UiT The Arctic University of Norway  
NO 9037 Tromsø  
[contact@cam-cancer.org](mailto:contact@cam-cancer.org)

**11 Link zur englischen Version**

<http://cam-cancer.org/en/cannabis-and-cannabinoids>

**12 Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).