



Cannabis und Cannabinoide als Arzneimittel

Mario Wurglics, Frankfurt/Main, und Christian Ude, Darmstadt

Mit der im Jahr 2017 beschlossenen Gesetzesänderung haben sich die Einsatzmöglichkeiten für Cannabis und Cannabinoide in Deutschland erheblich erweitert. Neben den seit langem verfügbaren Reinstoffen Dronabinol und Cannabidiol sowie dem Fertigarzneimittel Sativex® sind nun auch Cannabis-Blüten und Zubereitungen (z. B. Extrakte) daraus verschreibungsfähig. Die Verschreibung ist dabei nicht an eine Indikation geknüpft. Daher gilt es vor der Verordnung zu prüfen, wie sich die wissenschaftliche Datenlage zu Cannabis und Cannabinoiden in der gewählten Indikation darstellt und die Frage nach dem geeigneten Cannabisprodukt für den individuellen Patienten beantwortet. Orale oder inhalative Applikationsformen unterscheiden sich in der Zeit bis zum Wirkeintritt und der Wirkdauer. Besondere Beachtung verdient die Dosierung, welche in jedem Fall nach dem Prinzip „Start low, go slow but treat to target“ erfolgen sollte. Nicht zuletzt hängt die Dosierung von der Indikation und den individuell auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen ab. Der verantwortungsvolle Einsatz von Cannabis und Cannabinoiden kann die Symptomatik bei einigen Indikationen, wie chronische oder neuropathische Schmerzen, Spasmen bei multipler Sklerose, besonderen Formen der Epilepsien oder Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen, deutlich verbessern. Übertriebene Erwartungen sollten aber nicht geschürt werden.

Arzneimitteltherapie 2020; 38:137–45.

Cannabis als eine der ältesten Kulturpflanzen begleitet die Menschheit schon seit Jahrtausenden. Heute kennen wir Cannabis in Deutschland einerseits als die am häufigsten konsumierte illegale Rauschdroge und andererseits seit 2017 als verschreibungs- und verkehrsfähige Arzneipflanze für schwerkranke Patienten. Die Gesetzesänderung 2017 führte zu einer Lockerung beim Einsatz von Cannabis und daraus abstammenden Präparaten. Wir schreiben an dieser Stelle bewusst „gelockert“ und nicht „neu eingeführt“, denn bereits davor standen Therapieoptionen auf Basis von Cannabis zur Verfügung. Das Fertigarzneimittel Sativex®, ein Phytopharmakon mit dem Wirkstoff Nabiximols, einem Extrakt aus Cannabis, ist bereits seit 2011 zur Behandlung von Spasmen im Rahmen einer multiplen Sklerose zugelassen. Reinsubstanzen wie Dronabinol (INN von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, THC), Cannabidiol (CBD) oder das synthetische THC-Derivat Nabilon (Canemes®) sind seit Jahren als Rezepturarzneimittel oder Fertigarzneimittel verschreibungsfähig. Es muss darüberhinaus festgehalten werden, dass die jüngste Gesetzesänderung lediglich den therapeutischen Einsatz von Cannabis-Droge (Marihuana) betrifft.

Hanfpflanze

Cannabis gehört zur Familie der Hanfgewächse (Cannabaceae), zu der auch weitere Gattungen wie der Hopfen zäh-

len. Cannabis ist eine einjährige, krautige Pflanze, die bis zu sieben Meter hoch wird. Das äußere Erscheinungsbild mit den gezahnten, handförmigen Blättern ist äußerst markant. Cannabis ist eine zweihäusige Pflanze. Männliche Blütenstände sind in losen Rispen, weibliche in Trauben angeordnet [26]. Nur die weiblichen Blütenstände bilden Cannabinoide in nennenswerter Menge. In den Wurzeln, Stängeln und Blättern sind kaum Cannabinoide zu finden. In der Monographie des Deutschen Arzneibuchs wird *Cannabis sativa* als offizinelle Droge geführt. Die Monographie ist dergestalt aufgebaut, dass sie für zahllose gezüchtete Varietäten (Sorten), die auf dem Markt verfügbar sind, Gültigkeit hat. Diese Sorten, ob nun auf *indica* oder *sativa* basierend, unterscheiden sich in ihrem jeweiligen Inhaltsstoffspektrum (Tab. 1).

Das Endocannabinoid-System

Zu Beginn der 90er-Jahre wurde eine Zielstruktur der Cannabinoide im zentralen Nervensystem identifiziert [22] und als CB₁-Rezeptor bezeichnet. 1993 kam der CB₂-Rezeptor

Dr. Mario Wurglics, Institut für Pharmazeutische Chemie, Goethe-Universität Frankfurt/Main, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt am Main, E-Mail: wurglics@pharmchem.uni-frankfurt.de
Dr. Christian Ude, Stern-Apotheke, Dr. Christian Ude e.K. Frankfurter Straße 19, 64 293 Darmstadt

Tab. 1. Auswahl aktuell auf dem deutschen Markt verfügbarer Cannabis-Sorten [Herstellerangaben]

Sorte	Gehalt THC [%]	Gehalt CBD [%]
Bedrocan	23,5	< 1
Bedica	16,5	< 1
Bediol	6,7	8,7
Bedrolite	< 1	8,1
Pedanium 22/1 (sativa)	22	< 1
Pedanium 20/1 (indica)	21,5	< 1
Pedanium 8/8	8	8
Argyle (indica)	5,1	5,4
Bakerstreet (indica)	18,4	0,5
Penelope (Hybrid)	9,5	6,9
Peace Naturals 20/1	20	< 1
Peace Naturals 14/1	14,3	< 1
Tilray THC25	25	< 1
Tilray THC10:CBD10	10	10

Die unterschiedlichen Sorten mit ihren variierenden Gehalten an Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) erfordern besondere Aufmerksamkeit bei der Verschreibung und der Beratung der Patienten.

hinzu, der strukturell sehr ähnlich ist, jedoch vorwiegend peripher exprimiert wird [25]. Beide Rezeptoren gehören zur Familie der G_i-Protein-gekoppelten Rezeptoren und sind jeweils am präsynaptischen Axon lokalisiert. Ihre Aktivierung führt zu einer Modulation von Kalium- und Calciumkanälen in den Neuronen, was in der Folge zu einer verringerten neuronalen Aktivität führt [20].

CB₁-Rezeptoren werden konstitutiv exprimiert und gehören zu den am stärksten exprimierten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren im Gehirn. Besonders hohe Rezeptordichten sind in Rückenmark, Cortex, Basalganglien und Cerebellum sowie Medulla, Hypothalamus und Hippocampus nachgewiesen worden. Nur wenige CB₁-Rezeptoren sind dagegen im Hirnstamm zu finden, wo überlebenswichtige Funktionen gesteuert werden [40].

Die Bedeutung peripherer CB₁-Rezeptoren ist bisher noch weitgehend unklar.

CB₂-Rezeptoren finden sich hauptsächlich auf Zellen des Immunsystems, wie Monozyten, B- oder T-Zellen, Makrophagen, natürlichen Killerzellen und Granulozyten. Auch in lymphatischen Organen wie Milz oder Tonsillen werden CB₂-Rezeptoren exprimiert. Die Expression von CB₂-Rezeptoren im ZNS ist induzierbar. Eine aktive Entzündung lässt die CB₂-Rezeptorenzahl auf Gliazellen im ZNS signifikant steigen [3].

Der CB₂-Rezeptor ist der Zielrezeptor in Makrophagen, um entzündungshemmende Wirkungen zu vermitteln [18]. Im Gastrointestinaltrakt finden sich beide CB-Rezeptoren. Ge-

meinsam beeinflussen sie die Motilität, die Barriere- und Immunfunktion und die Nahrungsaufnahme. Im Herzkreislauf-System zeigt die Aktivierung der unterschiedlichen CB-Rezeptoren entgegengesetzte pharmakologische Effekte. Die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren wirkt proinflammatorisch, während die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren protektive Effekte zeigt. Ähnlich ist die Situation im Lebergewebe, wobei die Dichte an CB-Rezeptoren dort gering ist [20].

Pharmakodynamik der Cannabinoide

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol/Dronabinol

THC, das bekannteste Phytocannabinoid aus *Cannabis sativa*, wirkt partialagonistisch an beiden CB-Rezeptoren, wobei eine leichte Präferenz für den CB₁-Rezeptor erkennbar ist [30].

Eine Bindung von THC an die zentralen CB₁-Rezeptoren reduziert die exzitatorische Neurotransmission. Entsprechend der Verteilung der CB₁-Rezeptoren im ZNS wird dies als angenehm empfunden. Es stellt sich eine Entspannungssituation mit reduzierter Bewegungsaktivität, gesteigertem Appetit und einer Verstärkung des Belohnungssystems ein, wobei nicht zuletzt das Schmerzempfinden vermindert wird. Die hohe Dichte an CB₁-Rezeptoren im Brechzentrum könnte die antiemetische Wirkung, eventuell über eine indirekt verminderte dopaminerge Neurotransmission, erklären. Eine verminderte GABA-Freisetzung könnte mit der Modulation emotionaler Prozesse in Verbindung stehen [43].

Antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte gehen vermutlich auf die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren durch THC zurück [40].

Die Wirkungen von THC sind nicht auf die CB-Rezeptoren beschränkt. THC moduliert unter anderem die transienten Rezeptorpotenzial-(TRP)-Kationenkanäle TRPA1, TRPV2 und TRPM8, den Orphan-G-Protein-gekoppelten Rezeptor GPR55, den Serotonin-Rezeptor 5-HT_{3A} sowie den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor-Gamma PPAR γ und die Opioid-Rezeptoren μ und δ in submikromolaren oder mikromolaren Konzentrationen. Die funktionellen Konsequenzen der Aktivierung dieser Kanäle und Rezeptoren durch THC in vivo sind bisher noch nicht vollständig verstanden [11].

Cannabidiol (CBD)

Das nicht psychoaktive Phytocannabinoid unterscheidet sich in seinen pharmakologischen Wirkungen von THC. Die Affinität von CBD zu den klassischen CB-Rezeptoren ist nur gering, und es wirkt als indirekter Antagonist zu deren Agonisten [23, 30]. Eine Verringerung oder Blockade der THC-Wirkung bleibt jedoch aus. Im Gegenteil, CBD

potenziert die THC-Wirkung über weite Bereiche. Dieser Effekt lässt sich mit einer durch CBD bedingten Erhöhung der CB1-Rezeptordichte erklären [13].

Die postulierte analgetische Wirkung von CBD wird, unabhängig vom Endocannabinoid-System, über eine Desensitivierung des TRPV1-Kanals vermittelt [4]. Der EC50-Wert für die Aktivierung von TRPV1 ist mit einem Wert von 3,2 bis 3,5 µM durchaus ähnlich mit Capsaicin, das seine Wirkung ebenfalls über TRPV1 vermittelt [34]. Die antagonistische Wirkung von CBD am Orphan-Rezeptor GPR55 ist möglicherweise für antientzündliche und analgetische Wirkungen verantwortlich [36].

Erwähnenswert ist die antiepileptische Wirkung von CBD, die durch Interaktionen mit spannungsabhängigen Calciumkanälen vom T-Typ vermittelt wird. Dieser Effekt ist auch für chemisch-synthetische Antiepileptika, wie etwa Zonisamid oder Ethosuximid, beschrieben [11]. Darüber hinaus aktiviert CBD 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren, während es 5-HT_{3A}-Rezeptoren blockiert [11]. Daneben könnte die Beeinflussung von spannungsabhängigen Natriumkanälen zur krampf lösenden Wirkung bei Epilepsien beitragen [29].

Nabilon

1975 wurde mit Nabilon ein vollsynthetisches Derivat des THCs mit verbesserter Affinität zu beiden CB-Rezeptoren patentiert und in der Folge zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie zugelassen [30]. Die antiemetische Wirkung resultiert einerseits aus der Aktivierung peripherer CB₁-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt, die eine verminderte intestinale Motilität bedingen, und andererseits aus der Modulation zentraler CB₁-Rezeptoren im Brechzentrum [28].

Nabilon besitzt im Vergleich zu THC eine höhere Bioverfügbarkeit (>60%), eine geringere Metabolisierungsrate und daraus resultierend eine längere Wirkungsdauer (>6 Stunden).

Pharmakokinetik der Cannabinoide

Für die meisten Cannabinoide bzw. Cannabinoidformulierungen liegen nur begrenzte Daten zu ihren pharmakokinetischen Profilen vor (Tab. 2). Dazu kommt wahrscheinlich noch eine interindividuelle Variabilität der metabolisierenden Enzyme [21]. Bei Cannabisblüten ist weiterhin zu beachten, dass in der Pflanze kaum THC vorliegt, sondern überwiegend die nicht psychoaktive Tetrahydrocannabinolsäure. Eine Decarboxylierung und Umwandlung zu THC erfolgt durch Erhitzen oder Bestrahlung mit UV-Licht. Eine Transformation im Organismus gilt als unwahrscheinlich, wie in einem Tiermodell gezeigt werden konnte [16].

Gerauchtes oder verdampftes THC flutet sehr rasch im Blut an und erreicht maximale Spiegel bereits nach fünf bis zehn Minuten. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 10 bis 35 %. Bei oraler Applikation ist die Bioverfügbarkeit deutlich geringer (ca. 6%) und weist eine größere Variabilität auf. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist ebenfalls länger als bei gerauchtem oder verdampftem THC (zwischen zwei und sechs Stunden) [15]. Die sublinguale Applikation mit einem Oromukosalspray wie Sativex® zeigt eine ähnliche Bioverfügbarkeit und Kinetik wie oral verabreichtes THC, wenngleich möglicherweise mit einer geringeren Variabilität [37]. THC ist stark lipophil und verteilt sich schnell im gesamten Organismus [14]. Eine signifikante Menge von THC wird in Fettgewebe gespeichert, wo es bei chronischen Anwendern über Tage hinweg langsam freigesetzt werden kann [17]. THC passiert die Blut-Hirnsowie Plazenta-Schranke ungehindert und erreicht damit den Fötus [15].

Die Bioverfügbarkeit von CBD nach inhalativer Aufnahme oder sublingualer Applikation (Sativex®) wurde im Durchschnitt mit etwa 30 % bestimmt [15]. Bei oraler Einnahme ist die Bioverfügbarkeit von CBD, auch aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts, erheblich geringer (13 bis 19%). Als lipophile Substanz verteilt sich CBD rasch

Tab. 2. Dosierung und Pharmakokinetik von Medizinalcannabis, Cannabinoiden und Cannabis-Zubereitungen

Arzneimittel	Anwendung	Anfangsdosis pro Tag	Tagesdosis	Wirkungseintritt	Wirkungsdauer
Cannabisblüten	Inhalativ	0,05–0,1 g	Bis 3 g	5–10 min	2–4 h
Cannabisblüten	Oral (Tee)	1 Tasse (200 ml ~ 2 mg THC)	Individuell	30–90 min	4–6 h
THC/Dronabinol	Oral	1,7–2,5 mg	Bis 30 mg	30–90 min	4–6 h
THC/Dronabinol	Inhalativ	0,5–1 mg	Individuell	5–10 min	2–4 h
Cannabisextrakt	Oral	2,5–5 mg	Bis 20 mg	30–90 min	4–6 h
Cannabisextrakt (Sativex®)	Oromukosal-Spray	2,7 mg THC/2,5 mg CBD (= 1 Sprühstoß)	Bis 12 Sprühstöße	15–40 min	2–4 h
Nabilon	Oral	1 mg	Bis 6 mg	60–90 min	8–12 h

CBD: Cannabidiol; THC: Tetrahydrocannabinol

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

im Organismus und überwindet die Blut-Hirn- sowie die Plazenta-Schranke. Der CBD-Metabolismus wird durch die üblichen Biotransformationswege für Phytocannabinoide reguliert. Die Ausscheidung von freiem CBD und als Glucuronid-Derivat erfolgt hauptsächlich über den Urin. Die Halbwertszeit wird mit neun Stunden angegeben [32]. Die Pharmakokinetik weiterer Phytocannabinoide ist nur unzureichend dokumentiert.

Anwendungsgebiete für Cannabis und Cannabis-Zubereitungen

Mit der Gesetzesänderung im Jahr 2017 stehen nun neben den bereits davor verfügbaren Reinsubstanzen Dronabinol, Cannabidiol und Nabilon sowie dem Fertigarzneimittel auf Extraktbasis Sativex® auch Cannabis-Blüten und Cannabis-Extrakte zur Verfügung (Tab. 3). Die mittlerweile flächen-deckende mediale Berichterstattung lässt den Eindruck entstehen, mit den neuen Therapieoptionen auf Cannabis-Basis ließen sich zahlreiche, bisher nur schwer behandelbare Erkrankungen heilen oder deren Symptome zumindest erheblich lindern. Ob die geweckten Erwartungen im Therapiealltag erfüllt werden können, ist jedoch fraglich. Eine Recherche der bis dato veröffentlichten Literatur wirft bei diversen Indikationen mehr Fragen zur Wirksamkeit von Cannabis auf, als dass sie klare Antworten liefert. In den zahlreichen klinischen Studien wurden verschiedenste Zubereitungen in unterschiedlichen Dosierungen in zahlreichen Indikationen geprüft. Im Folgenden soll die Evidenz

zur Wirksamkeit von Cannabis und Cannabis-Zubereitungen bei den bedeutendsten Anwendungsgebieten evaluiert und eine vorläufige Bewertung abgegeben werden.

Chronische oder neuropathische Schmerzen

Chronische oder neuropathische Schmerzen sind der häufigste Grund für die Anwendung von medizinischem Cannabis und Cannabis-Zubereitungen. Mittlerweile ist eine große Anzahl an kontrollierten klinischen Studien zu dieser Indikation publiziert worden. Das Studium der Metaanalysen und Reviews zeichnet ein uneinheitliches Bild.

In einer 2015 in Lancet publizierten Arbeit werden bei neuropathischen Schmerzen trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Pregabalin oder Gabapentin als zu bevorzugende Therapieoptionen angesehen [9]. **In der Zweitlinientherapie sind Lidocain-Pflaster, Capsaicin-Pflaster mit hoher Konzentration und Tramadol bevorzugt anzuwenden.** Eine schwache Empfehlung wird für die Verwendung von starken Opiaten und Botulinumtoxin A in der Drittlinientherapie ausgesprochen. Von einer Cannabinoid-Behandlung wird schwach abgeraten [9].

Ähnlich kritisch sehen Whiting und Kollegen eine Cannabinoid-Therapie in ihrer Zusammenfassung von 28 kontrollierten Studien (n=2454) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, Schmerzen bei Tumorerkrankungen oder AIDS bis hin zu diabetischen Neuropathien und Fibromyalgien. Durchschnittlich erreichten zwar mehr Patienten der Verum-Gruppen eine Verminderung der Schmerzen um mindestens 30 %, allerdings war das Ergebnis gegen Placebo nicht signifikant. Die besten Resultate wurden dabei in einer Studie mit gerauchten Cannabis-Blüten erreicht [42].

In sechs Studien war Sativex® mit einer stärkeren durchschnittlichen Verringerung der Schmerzen nach der Numerical Rating Scale und einem höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Gesamteindrucks im Vergleich zu Placebo assoziiert. Kein Unterschied zwischen Verum und Placebo konnte bei der durchschnittlichen Lebensqualität (EQ-5D-Gesundheitsstatusindex) gezeigt werden [42]. Petzke und Mitarbeiter werteten 15 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1619 Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen aus [31]. In den analysierten Studien mit Parallel- oder Cross-over-Design waren Cannabinoide Placebo in der klinisch nicht bedeutsamen $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion, der durchschnittlichen Schmerzreduktion sowie der allgemeinen Verbesserung, nicht jedoch in der klinisch bedeutsamen $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen. Mehr Patienten unter Cannabinoiden als unter Placebo brachen die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen ab. Die Autoren empfehlen daher bei ausgewählten Patienten mit neuropa-

Tab. 3. Auswahl an möglichen Anwendungsgebieten und Evidenzgrad zur Wirksamkeit [42]

Indikation	Evidenzgrad
Chronische oder neuropathische Schmerzen; Tumorschmerzen	Moderat
Schmerzhafte Muskelspasmen bei multipler Sklerose und Paraplegie	Belegt*
Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV)	Belegt#
Appetitsteigerung bei HIV/AIDS	Niedrig
Epilepsie	Belegt*
Tourette-Syndrom	Niedrig
ADHS	Niedrig
Depressionen	Niedrig
Angststörungen	Niedrig
Schlafstörungen	Niedrig
Psychosen	Niedrig
Glaukom	Niedrig

*Zulassung für Sativex® mit dem Wirkstoff Nabiximols; #Zulassung für Canemes® mit dem Wirkstoff Nabilon; *Zulassung für Epidyolex® mit dem Wirkstoff Cannabidiol

thischen Schmerzen Cannabinoide für eine kurz- und mittelfristige Therapie, wenn die Erst- und Zweitlinientherapien nicht erfolgreich waren.

Häuser et al. analysierten elf systematische Übersichtsarbeiten zum Einsatz von Cannabinoiden bei der Schmerzbehandlung und in der Palliativmedizin [12]. Zusätzlich wurden zwei prospektive Langzeitbeobachtungsstudien mit medizinischem Cannabis und eine mit THC/CBD-Oromukosalspray (Sativex®) bewertet. Abschließend kommen die Autoren zum Schluss, dass es begrenzte Belege für einen Nutzen für ein THC/CBD-Oromukosalspray bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen gibt. Allerdings wurden keine ausreichenden Belege für einen Nutzen von Cannabinoiden (Dronabinol, Nabilon, medizinisches Cannabis oder THC/CBD-Oromukosalspray) zur Behandlung von Krebschmerzen, rheumatischen oder gastrointestinalen Schmerzen oder Anorexie bei Krebs oder AIDS gefunden. Eine Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten zur Verwendung von medizinischem Cannabis zur Behandlung neuropathischer Schmerzen ergab eine NNT (Number needed to treat) von 6 zur Schmerzlinderung von mindestens 30 %. Die Aussagekraft des Befundes ist jedoch durch kleine Stichprobengrößen und kurze Studiendauern begrenzt.

Die Metaanalyse von Andreae und Kollegen (fünf Studien mit 178 Patienten) stellt eine Besonderheit dar, da hier der Schwerpunkt auf eine kurzfristige Anwendung von Cannabisblüten bei neuropathischen Schmerzen gelegt wurde (Dauer der analysierten Studien 1 bis 14 Tage). Für diesen Zeitraum konnte eine klinisch-relevante Schmerzreduktion erreicht werden. Die errechnete „NNT for an additional benefit“ wird mit 6 angegeben [2].

In einem aktuellen Cochrane Review fassen die Autoren die Evidenzlage zu Cannabis und Cannabis-Zubereitungen wie folgt zusammen: Es gibt keine hochwertigen Belege für die Wirksamkeit irgendeines Arzneimittels auf Cannabis-Basis (pflanzliches Cannabis, pflanzliches THC [Dronabinol], synthetisches THC-Derivat [Nabilon], pflanzliche THC/CBD-Kombination) bei chronischen oder neuropathischen Schmerzen. Zusammenfassend ausgewertet waren die Cannabis-Arzneimittel bezüglich einer erheblichen oder moderaten Schmerzlinderung, der allgemeinen Verbesserung, der Verringerung der Schmerzintensität, bei Schlafstörungen und psychischer Belastung Placebo überlegen. Die Evidenz dafür wird mit sehr niedriger bis moderater Qualität beschrieben. Einige unerwünschte Ereignisse (insbesondere Schläfrigkeit oder Beruhigung, Verwirrtheit, Psychose) können den klinischen Nutzen von Arzneimitteln auf Cannabis-Basis einschränken. Es ist zu erwarten, dass bestenfalls einige Patienten mit neuropathischen Schmerzen von der Langzeitanwendung von Arzneimitteln auf Cannabis-Basis profitieren [24].

Auf Basis der aktuell vorliegenden klinischen Daten scheint ein Therapieversuch mit Cannabis-Blüten, Cannabinoiden oder Cannabis-Extrakten bei chronischen oder neuropathischen Schmerzen möglich, wenn zuvor alle Therapieoptionen erfolglos ausgeschöpft wurden. Eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung sowie die Auswahl des geeigneten Wirkstoffs bzw. der geeigneten Applikationsform sind eine unabdingbare Voraussetzung für einen Therapiebeginn. Cannabinoide sollten nicht isoliert, sondern eingebettet in ein Therapiekonzept mit Physiotherapie und spezieller Schmerzpsychotherapie angewendet werden. Darüber hinaus gilt es die Wirksamkeit der Therapie nach wenigen Wochen kritisch zu evaluieren und bei ungenügender Wirksamkeit anzupassen oder gegebenenfalls auch einzustellen. Für gesetzlich versicherte Patienten gilt: Eine Kostenübernahme durch die GKV ist an eine vorherige Genehmigung geknüpft.

Schmerzhafte Muskelspasmen bei multipler Sklerose und Paraplegie

Zur Therapie von mittelschweren bis schweren Spastiken im Rahmen einer multiplen Sklerose ist seit 2011 das verschreibungspflichtige Phytopharmakon Sativex® verfügbar. Sativex® enthält ein Gemisch aus zwei Cannabis-Extrakten mit einem definierten und ausgewogenen Gehalt an THC und CBD. Die Zulassung erfolgte unter anderem auf Basis einer Phase-III-Studie mit initial 572 Patienten [27]. Die im Enriched-Design durchgeführte Studie war darauf angelegt, in einer ersten 4-wöchigen Phase alle Teilnehmer mit Verum zu behandeln, um die Responder (= Reduktion der Spastik um mehr als 20 %) selektieren zu können. In der zweiten Phase der Studie wurde dann die 241 ausgewählten Responder randomisiert und zu gleichen Teilen, entweder mit Sativex® oder Placebo, für weitere 12 Wochen im Rahmen einer doppelblinden Studie behandelt. Dann konnte eine signifikante Verbesserung der Spastik, der Spasmenhäufigkeit und der Schlafqualität in der Sativex®-Gruppe im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Aufgrund dieses speziellen Studiendesigns der Zulassungsstudie ist Sativex® nur für Patienten, die von einem 4-wöchigen Anfangstherapieversuch profitieren, zugelassen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bescheinigt Sativex® einen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie mit mindestens zwei verschiedenen oralen, optimiert eingesetzten Spasmolytika angesprochen haben – davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin als Wirkstoff (BAnz AT 30.11.2018 B6).

Sativex® ist in dieser Indikation zugelassen und kann ohne Genehmigung durch die gesetzlichen Krankenkassen verschrieben werden. Andere Cannabinoide oder Medizinal-

cannabis müssen vor der Therapie durch die GKV genehmigt werden.

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Nabilon (Canemes®) hat eine Zulassung zur Therapie der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und des Erbrechens (CINV). Die klinische Datenlage basiert in erster Linie auf Studien aus den 70er- und 80er-Jahren, die methodisch den aktuellen Standards nicht entsprechen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Reviews und Metaanalysen kein eindeutig positives Bild von Nabilon in dieser Indikation zeichnen [1, 38, 42]. Tafelski et al. schlussfolgern, dass eine moderate Evidenz für die Wirksamkeit von Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo sowie herkömmlichen Antiemetika für die Indikation CINV vorliegt. Gleichzeitig zeigt die Analyse aber auch eine geringere Verträglichkeit und Sicherheit der Cannabinoide. Eine Empfehlung für Nabilon oder andere Cannabinoide bei der Indikation CINV als Erstlinien- oder Zweitlinien-Therapeutika wird, nicht zuletzt wegen der Verfügbarkeit sicherer und wirksamer Alternativen, nicht ausgesprochen.

Dieser Aussage schließen sich Allan und Mitarbeiter nicht an. Ihrer Übersichtsarbeit zufolge ist die Evidenzlage für Cannabis und Cannabinoide bei CINV solide [1].

Tatsächlich spiegelt die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) aus dem Jahr 2017 diese Einschätzung wider. Der Einsatz von Cannabinoiden, insbesondere Nabilon, spielt in der Behandlung von CINV aktuell nur eine untergeordnete Rolle, da mit Serotonen und Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten gut wirksame und verträgliche Arzneistoffe zur Verfügung stehen. Entsprechend der Zulassung kann Nabilon zur Behandlung von Chemotherapie-bedingtem Erbrechen und Übelkeit bei jenen Krebs-Patienten eingesetzt werden, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen oder diese nicht vertragen.

Appetitsteigerung bei HIV und AIDS

Anorexie und Kachexie erhöhen bei vielen Erkrankungen wesentlich die Mortalität. Die Anwesenheit von CB₁-Rezeptoren in Bereichen des Gehirns, die an der Regulation von Appetit und Sättigungsgefühl beteiligt sind, ist bekannt und therapeutisch genutzt. Rimonabant (Acomplia®), ein synthetischer CB₁-Rezeptorantagonist, war kurzzeitig als Appetitzügler auf dem Markt. Im Umkehrschluss sollten CB₁-Rezeptoragonisten wie Dronabinol einen appetitsteigernden Effekt besitzen. Die Anzahl an veröffentlichten kontrollierten Studien ist gering. Die positiven Effekte für die Patienten mit HIV/AIDS waren in diesen Studien sehr begrenzt.

Wenige Studien, kleine Patientenkollektive und der Fokus auf kurzfristige Effekte lassen aus heutiger Sicht keine klare Empfehlung für Cannabinoide oder Medizinalcannabis in dieser Indikation zu [12, 19, 39, 42].

Epilepsie

Aktuell herrscht eine außerordentliche Begeisterung für die Verwendung von Medizinalcannabis zur Behandlung von Epilepsie, speziell der Einsatz von CBD bei schwer behandelbaren kindlichen Formen wie Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom. Bereits vor einigen Jahren haben kleinere unkontrollierte Studien und Fallberichte Erfolge bei der Behandlung anderer Formen von medikamentenresistenter Epilepsie und Krampfanfällen mit CBD beschrieben [33]. Mit zunehmendem Interesse an der therapeutischen Anwendung von CBD bei Epilepsie wurden weitere randomisierte kontrollierte Studien unter Verwendung von oralen CBD-Formulierungen erfolgreich abgeschlossen. Übereinstimmend berichten diese Studien von guten Erfolgen bei der Behandlung von Kindern, Jugendlichen, aber auch Erwachsenen mit Dravet- oder Lennox-Gastaut-Syndrom [7, 8, 35]. Die Häufigkeit von Krampfanfällen konnte selbst bei therapieresistenten Patienten signifikant reduziert werden. Auf Basis dieser Daten wurde Epidyolex® (Lösung zur oralen Einnahme; CBD-Konzentration 100 mg/ml) von der EMA 2019 als Add-on zur Standardtherapie bei Dravet- und Lennox-Gastaut Syndrom zugelassen.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die NRF-Rezepturvorschrift (Neues Rezeptur-Formularium; AVOXA Mediengruppe deutscher Apotheker) für ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/ml (NRF 22.10.) verwiesen, die explizit die Anwendung bei Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom vorsieht. Demnach ist eine Verschreibung des Wirkstoffs CBD auch als Rezepturarzneimittel zur Behandlung entsprechender Patienten in Deutschland möglich. Cave: Die Krankenkassen erstatten die Kosten dafür jedoch nur nach vorheriger Einzelgenehmigung! Vom Einsatz CBD-haltiger Nahrungsergänzungsmittel ist, nicht zuletzt wegen der unklaren Zusammensetzung dieser Produkte, abzuraten.

ADHS, Tourette-Syndrom und weitere Indikationen

Der Erfahrungsumfang zur Behandlung von ADHS mit Cannabinoiden ist aktuell auf wenige Erfahrungsberichte und eine experimentelle Pilotstudie mit 30 Erwachsenen beschränkt. Kognitive Leistungen und Aktivitätslevel konnten mit Sativex® nicht, Hyperaktivität und Impulsivität jedoch gebessert werden [5]. Einschränkend gilt es zu bedenken, dass in erster Linie Kinder und Jugendliche unter ADHS leiden, deren Behandlung jedoch aufgrund der po-

tenziellen Gesundheitsgefahren durch Cannabis nicht erwogen werden sollte.

Kleine Studien weisen auf eine mögliche Wirksamkeit von Cannabinoiden beim Tourette-Syndrom hin. Demnach könnte THC zu einer Tic-Reduktion von bescheidenem Ausmaß führen. Eine Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration stützt diese Sicht nicht [6].

Bei allen weiteren Indikationen werden mehr oder weniger positive Wirkungen beschrieben. Die Datenlage ist jedoch unzureichend. Weitere kontrollierte klinische Studien, durchgeführt nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft, sind vonnöten, um hier Klarheit zu schaffen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die pharmakologischen Wirkungen von THC, CBD und anderer Cannabinoide werden in Abhängigkeit von der Indikation oft als erwünscht oder als unerwünscht angesehen. Die vordringlichsten unerwünschten Wirkungen sind die psychomotorischen Effekte, die unmittelbar mit der Einnahme von Cannabis-Produkten einsetzen und bis zu

sechs Stunden anhalten können. Hervorzuheben sind die verminderte Reaktionsfähigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie eine gestörte motorische Kontrolle. Die Beeinträchtigung der Kognition kann sogar einige Tage andauern. In diesem Zusammenhang ist der Patient auch darauf hinzuweisen, dass die Fahrtüchtigkeit bis zu 24 Stunden nach Einnahme von Cannabis eingeschränkt sein kann.

Die psychischen Effekte von Cannabis unterliegen starken interindividuellen Schwankungen. Während Cannabis in der Regel beruhigend und entspannend wirkt, schlägt die Wirkung bei manchen Patienten in euphorische Gefühle oder Angst um. Zu hoch gewählte Einstiegsdosen erhöhen zudem die Gefahr von Paranoia oder Psychosen [10]. Weitere UAW nach Cannabis-Gabe sind reduzierter/erhöhter Appetit, Depression, Desorientierung, Euphorie, Konfusion, paranoide Reaktionen, Gleichgewichtsstörungen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Selten treten Halluzinationen, Herzrasen, Bluthochdruck, starkes Schwitzen und Kopfschmerzen auf.

Tipps für den Umgang mit Cannabis und Cannabinoiden

Eine Cannabis-Therapie sollte, unabhängig von der Indikation, nur in Betracht gezogen werden, wenn bereits alle anerkannten Therapieoptionen erfolglos ausgeschöpft wurden. Bei der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses muss der Nutzen sehr kritisch hinterfragt werden!

- Für gesetzlich Versicherte gilt: Die GKV muss die Therapie vor Beginn auf Antrag hin genehmigen, da ansonsten die Kostenübernahme unterbleibt.
- Der Auswahl des Wirkstoffs (Medizinalcannabis, Cannabis-Extrakte, Dronabinol, Nabilon,...) kommt eine große Bedeutung zu. Sie bestimmt über weite Strecken auch die Applikationsform (oral oder inhalativ). Patientenvorlieben sollten hier möglichst berücksichtigt werden.
- Keinesfalls dürfen die unterschiedlichen „Cannabis-Arzneimittel“ auf die Arzneipflanze „Cannabis“ reduziert werden.
- Jede Sorte Cannabis-Blüten stellt ein individuelles Vielstoffgemisch dar, das keinesfalls als gleich oder gar generisch angesehen werden darf. Jede Cannabis-Blütenverordnung muss eine definierte Sorte beinhalten und ist als Aut-idem-Verordnung anzusehen. Gleiches gilt auch für verschiedene Cannabis-Extrakte.
- Die Neuen-Rezeptur-Formularium(NRF)-Rezepturvorschriften erleichtern die Auswahl des Wirkstoffs, die Verordnung und die Abgabe in der Apotheke.
- Die begrenzte Verfügbarkeit belastbarer pharmakokinetischer, pharmakodynamischer und klinischer Daten unterstreicht die Notwendigkeit, bei Verschreibung von Cannabis-Arzneimitteln den Ansatz „Start-Low-and-Go-Slow“ zu verfolgen. 2,5 bis 5 mg THC(-Äquivalente) pro Tag stellen in der Regel eine sinnvolle Einstiegsdosis dar.
- Eine Evaluierung der Wirksamkeit sollte nach 4 bis 8 Wochen erfolgen. Bei unzureichender Wirksamkeit kann ein Wechsel der Cannabis-Zubereitung in Betracht gezogen werden. Sollte eine Patienten-individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung jedoch negativ ausfallen, ist ein Therapieabbruch angezeigt.
- Cannabis und Cannabinoide sind in der Regel gut verträglich. Dennoch gilt es, die Patienten auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen hinzuweisen. Cave: Die Fahrtüchtigkeit kann bis zu 24 Stunden nach Einnahme von Cannabis eingeschränkt sein!
- Durch optimierte Applikations- und/oder Dosierungshilfen kann die Therapiesicherheit erhöht werden. Geeignete Tropfmonturen bei flüssigen Zubereitungen oder passende Vaporisatoren bei Medizinalcannabis ermöglichen eine bestmögliche Anwendung..

Um die unerwünschten Arzneimittelwirkungen möglichst gering zu halten, empfiehlt sich eine geringe Einstiegsdosis und ein allmähliches Hochtitrieren bis zur wirksamen Dosis. Bei längerfristiger Gabe ist eine Toleranzentwicklung nicht auszuschließen.

Die Langzeitanwendung hoher Dosen kann zu Psychosen führen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die auf CBD zurückzuführen sind und in den Studien mit Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom dokumentiert wurden, sind Somnolenz, Diarrhö, Müdigkeit, Erbrechen, Pyrexie und Lethargie. Bei mehreren Patienten war der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wert unter CBD erhöht [41].

Fazit

Auch fast drei Jahre nach der Liberalisierung durch die Cannabis-Gesetzgebung und damit der Verfügbarkeit von medizinischem Cannabis ist die Verunsicherung unter Ärzten wie Apothekern immer noch spürbar, belastet durch den Freizeitkonsum und Missbrauch. Bei der Beurteilung, ob eine Cannabis-Behandlung im konkreten Patientenfall Erfolg versprechend ist, fühlen sich Ärzte oft alleingelassen, nicht zuletzt wegen der unklaren Evidenzlage bei vielen propagierten Indikationen. Cannabis und Cannabis-Zubereitung können bei verantwortungsvollem Einsatz ein Fortschritt in der Behandlung sein.



Dr. Mario Wurglics ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität Frankfurt. Wissenschaftlich hat er sich der Analyse von Naturstoffen in verschiedenen Matrices verschrieben. Daneben ist er Autor mehrerer Lehrbücher und publiziert regelmäßig zu verschiedenen Themen in Fachzeitschriften.



Dr. Christian Ude ist Fachapotheker für Arzneimittelinformation und Inhaber der Stern Apotheke in Darmstadt seit 2013. Darüber hinaus ist er Lehrbeauftragter an der Goethe Universität Frankfurt am Main für das Fach pharmazeutische Chemie und hält Lehrveranstaltungen im Fach klinische Pharmazie. Er ist Mitglied der Redaktion der PZ

Prisma. Seit 2019 ist er Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundesapothekerkammer. Seit 2018 ist er erster Vorsitzender des Vereins NELA – Netzwerk Lebensqualität durch Arzneimitteltherapiesicherheit e. V.

In der Praxis gilt es überlegt und besonnen vorzugehen. Übertriebene Erwartungen sollten nicht geschürt werden.

Interessenkonflikterklärung

MW hat Honorare für Vorträge erhalten von: Bionorica ethics GmbH.
CU hat Honorare für Vorträge bzw. Beratung erhalten von: Bionorica ethics GmbH, Tilray Deutschland GmbH

Medical use of cannabis and cannabinoids

The amendment to the law passed in 2017 has considerably expanded the options for cannabis and cannabinoids in Germany. In addition to the long-standing availability of pure substances like dronabinol and cannabidiol, as well as the medicinal product Sativex® now also dried flowers and preparations (such as extracts) from it may be prescribed. The prescription is not linked to an indication. It is therefore important to examine, before the prescription, the scientific data on cannabis and cannabinoids in the chosen indication and to answer the question of the appropriate cannabis product for the individual patient. Oral or inhalative administration differs in time to onset and duration of action. Particular attention should be paid to the dosage, which should be done in each case according to the principle 'start low, go slow but treat to target'. Last but not least, the dosage depends on the indication and the individually occurring adverse drug reactions.

The responsible use of cannabis and cannabinoids can significantly improve the symptoms of some indications, such as chronic or neuropathic pain, spasms in multiple sclerosis, particular forms of epilepsy or chemotherapy-induced nausea and vomiting. Excessive expectations should not be stoked.

Key words: cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, nabilone, nabiximols, neuropathic pain, multiple sclerosis, epilepsy

Literatur

- Allan GM, Finley CR, Ton J, et al. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician* 2018;64:e78–e94.
- Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain* 2015;16:1221–32.
- Bie B, Wu J, Foss JF, Naguib M. An overview of the cannabinoid type 2 receptor system and its therapeutic potential. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31:407–14.
- Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001;134:845–52.
- Cooper RE, Williams E, Seegobin S, et al. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:795–808.
- Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. In: Curtis A (ed.). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. doi:10.1002/14651858.CD006565.pub2.
- Detyniecki K, Hirsch LJ. Cannabidiol for epilepsy: trying to see through the haze. *Lancet Neurol* 2016; 15:235–7.
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016;15:270–8.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
- Fitzcharles M-A, Häuser W. Cannabinoids in the management of musculoskeletal or rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:76.
- Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;70:313–8.
- Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114,627–34.
- Hayakawa K, Mishima K, Hazeckawa M, et al. Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Δ9-tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. *Brain Res* 2008;1188:157–64.
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007;4:1770–804.

15. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol* 2005;168:657–90.
16. Jung J, Meyer MR, Maurer HH, et al. Studies on the metabolism of the Δ^9 -tetrahydrocannabinol precursor Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid A (Δ^9 -THCA-A) in rat using LC-MS/MS, LC-QTOF MS and GC-MS techniques. *J Mass Spectrom* 2009;44:1423–33.
17. Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, et al. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem* 2011;57:66–75.
18. Lowin T, Schneider M, Pongratz G. Joints for joints. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31:271–8.
19. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. In: Lutge EE (ed.). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. doi:10.1002/14651858.CD005175.pub3.
20. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:277–96.
21. Martin JH, Schneider J, Lucas CJ, Galettis P. Exogenous cannabinoid efficacy: merely a pharmacokinetic interaction? *Clin Pharmacokinet* 2018;57:539–45.
22. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561–4.
23. Mechoulam R, Peters M., Murillo-Rodriguez E, Hanuš LO. Cannabidiol – recent advances. *Chem Biodivers* 2007;4:1678–92.
24. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012182.
25. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61–5.
26. Novak J. Cannabis sativa und Hunderte von Sorten: gibt es eine 'beste' Arzneidroge? *Pharmakon* 2017;5:104–8.
27. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1122–31.
28. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2011;163:1411–22.
29. Patel RR, Barbosa C, Brustovetsky T, et al. Aberrant epilepsy-associated mutant Nav 1.6 sodium channel activity can be targeted with cannabidiol. *Brain* 2016;139:2164–81.
30. Pertwee RG. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 2008;153:199–215.
31. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen. *Schmerz* 2016;30:62–88.
32. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther* 2017;175:133–50.
33. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:574–7.
34. Russo EB. Current therapeutic cannabis controversies and clinical trial design issues. *Front Pharmacol* 2016; 7:309.
35. Sekar K, Pack, A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research* 2019;8:234.
36. Staton PC, Hatcher JP, Walker DJ, et al. The putative cannabinoid receptor GPR55 plays a role in mechanical hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2008;139:225–36.
37. Stott CG, White L, Wright S, et al. A phase I study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1135–47.
38. 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.
39. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. *Division of AIDS Treatment Research Initiative. AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13:305–15.
40. Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the management of pain. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2016;36:273–86.
41. White CM. A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *J Clin Pharmacol* 2019;59:923–34.
42. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use. *JAMA* 2015;313:2456.
43. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signaling at hippocampal synapses. *Nature* 2001;410:588–92.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?
Die Fragen (s. folgende Seite) können Sie online bis zum 15. Mai 2019 beantworten unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 6/2020

Auflösung aus Heft 1-2/2020: 1D, 2A, 3A, 4C, 5D, 6D, 7A, 8A, 9C, 10C

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2019/437; 1.1.2020–15.1.2021) für Apotheker anerkannt (und kann damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt werden).

Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.

