

Wissen



teilen  
vermitteln  
lernen  
fördern

# CME-Fortbildung zum Thema: Cannabis – Gibt es gute Gründe für die Verordnung von Medizinalhanf?

Aktualisierte Version 2020

Dr. med. Rainer Burkhardt  
Facharzt für Innere Medizin, Oldenburg

## Einleitung



Mit Wirkung ab März 2017 wurde vom Gesetzgeber eine neue Möglichkeit geschaffen, Cannabisderivate zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen zu verordnen.

Zuvor waren die Verordnungen auf Kassenrezept auf die Cannabis haltigen Fertigarzneimittel im Rahmen ihrer jeweiligen zugelassenen Indikation (laut Fachinformation von Sativex bzw. Canemes) beschränkt:

Nabiximols (ein gemischter Extrakt aus Cannabis sativa L. Blättern und Blüten mit definiertem Gehalt an  $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol, Handelsname Sativex) als Mundspray (THC) „zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen,“ und Nabilon Kapseln (Handelsname Canemes) „für die Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nau-

sea bei jenen Krebs-Patienten ..., die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen.“ Nabilon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Derivat von  $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol mit verbesserter und zuverlässigerer Bioverfügbarkeit bei oraler Anwendung.<sup>1</sup> Die Wirkung ist auf mg-Basis im Vergleich zu Dronabinol (THC) etwa 7 Mal so stark. Die Wirkdauer beträgt wahrscheinlich aufgrund der aktiven Metaboliten 8–9 Stunden.<sup>2</sup> Vom BfArM wurde ohne Vorlage aktueller Studientaten eine sogenannte bibliographische Zulassung erteilt.<sup>3</sup>

Seit 1998 sind Dronabinol ((-)- $\Delta 9$ -trans-Tetrahydrocannabinol, THC) und Nabilon in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes aufgeführt und damit auf Btm-Rezept in Form von Rezepturarzneimitteln verordnungsfähig, jedoch in der Regel nicht zu Lasten der Krankenkassen. Zusätzlich gab es seit 2011 die Möglichkeit, beim BfArM eine Ausnahmegenehmigung für den Gebrauch von medizinischem Cannabis im Rahmen einer ärztlich begleiteten Selbstbehandlung zu beantragen. Eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse war damit ebenfalls nicht verbunden.

Der Anspruch der gesetzlich Krankenversicherten auf wissenschaftlich nicht belegte Behandlungsmethoden wurde bereits im Januar 2012 durch § 2 Absatz 1a des SGB V eingeführt: „Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, können auch eine ... abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“

Für medizinisch anzuwendendes Cannabis war diese Formulierung den politischen Entscheidungsträgern offenbar zu restriktiv. Hier reicht es jetzt nach § 31, Absatz 6, SGB V für die Verordnung aus, wenn die Krankheit „schwerwiegend“ (nicht lebensbedrohlich...) ist und eine etablierte Behandlungsmethode „nicht zur Verfügung steht oder ... im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann.“ Der erhoffte Nutzen wurde um „eine spürbare positive Einwirkung ... auf schwerwiegende Symptome“ erweitert.

Nach den Praxisinformationen der KBV (<http://www.kbv.de/html/cannabis-verordnen.php>) kommen für die der Krankenkasse zur Genehmigung vorzulegenden Verordnungen beispielsweise die folgenden Mittel in Betracht:

- Off label-Anwendungen der oben genannten zugelassenen Cannabinoid haltigen Fertigarzneimittel
- Rezepturen mit Dronabinol (Kapseln oder Tropfen)
- Ölige Cannabisölharz-Lösung 25 mg/ml Dronabinol
- Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Inhalation nach Verdampfung
- Cannabisblüten zur Teezubereitung
- Cannabisblüten in Einzeldosen zur Teezubereitung
- Ethanolische Dronabinol-Lösung 10 mg/ml zur Inhalation

Bei der Verordnung von Cannabisblüten muss immer die Sorte mit angegeben werden. Da es sich um Btm-Verordnungen handelt, ist eine Gebrauchsanweisung erforderlich.

Die Gesetzesänderung wurde trotz ablehnender Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Bundesärztekammer verabschiedet. Die Ärzteschaft muss nun damit leben, dass die Politik Begehrlichkeiten geweckt hat. Regelungen zur Umsetzung sollen durch die gemeinsame Selbstverwaltung erst nach 5 Jahren auf der Grundlage der „Begleiterhebung“ durch das BfArM erstellt werden.

Dieser Fortbildungsartikel soll ohne Anspruch auf Vollständigkeit für verschiedene potentielle Indikationen der Cannabisverordnung Rüstzeug im Sinne der besten jeweils verfügbaren Evidenz zur Verfügung stellen, um einen ärztlich verantwortbaren Umgang mit der aktuellen Verordnungssituation zu unterstützen. Vorausgeschickt wird ein Exkurs zum Stand der Grundlagenforschung.

## Das Endocannabinoid-System

Nach Entdeckung der für den Gebrauch als Droge verantwortlichen psychoaktiven Wirkstoffe in Cannabis (vor allem (-)- $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol = Dronabinol, im folgenden auch als THC bezeichnet, da die übrigen Isomere von THC keine wesentliche Rolle für die Wirkung spielen) wurde postuliert, dass sie Wirkungen körpereigener (endogener) Mediatoren an speziellen Rezeptoren nachahmen. Für diesen Komplex aus Mediatoren und Rezeptoren wurde der Begriff Endocannabinoid-System geprägt. In den Folgejahren wurden 8 potentielle dazugehörige Mediatoren identifiziert und davon 2 näher charakterisiert.<sup>4,5</sup> Dabei handelt es sich um Eicosanoide (Derivate der Arachidonsäure): Anandamid (Arachidonoyl Ethanolamid) und das unter

physiologischen Verhältnissen bedeutsamere 2-Arachidonoylglycerol (2-AG, Abbildung 1).<sup>6</sup> Diese werden wie andere Lipid-Mediatoren (z. B. Prostaglandine) bei Bedarf aus arachidonsäurehaltigen Membranlipiden synthetisiert und freigesetzt.<sup>7</sup> Daher gelten die entsprechenden, in ihrer Aktivität durch weitere Mediatoren geregelten Enzyme als wesentlicher Teil des Endocannabinoid-Systems.<sup>8</sup> Als theoretisch attraktiver Ansatzpunkt für eine pharmakologische Beeinflussung gelten die die Endocannabinoide abbauenden und ihre Wirkung limitierenden Enzyme: Fettsäureamid-Hydrolase für Anandamid und Monoacylglycerol-Lipase für 2-AG.<sup>8</sup>

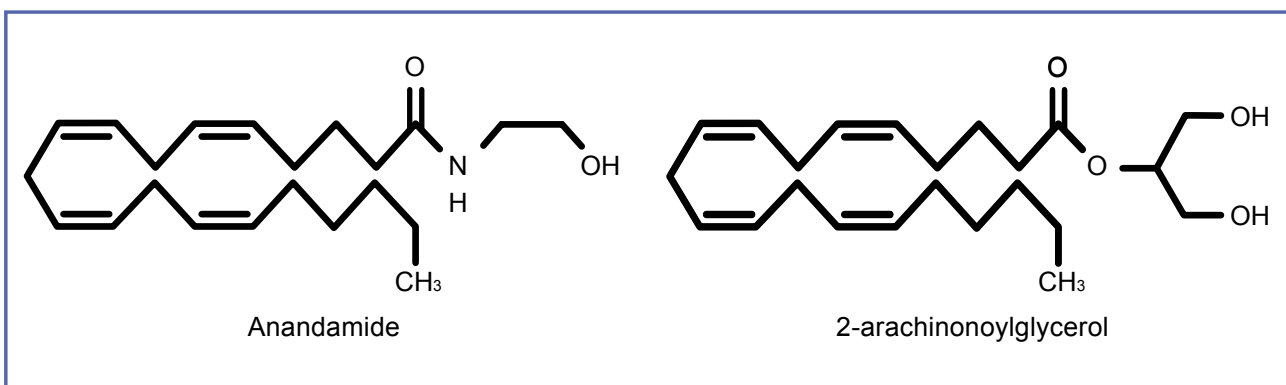


Abbildung 1: Strukturformeln der Endocannabinoide Anandamidh (links) und 2-Arachidonoylglycerol (rechts)

Die Endocannabinoide entfalten ihre Wirkung an mehreren Rezeptoren in der Zellmembran, aber auch an nukleären Rezeptoren wie PPAR  $\alpha$  und  $\gamma$  (mit Auswirkung auf die Genexpression). Zwei an G-Proteine gekoppelte membranständige Rezeptoren wurden als CB1- und CB2-Rezeptoren bezeichnet. Sie gelten als die wichtigsten Rezeptoren des Endocannabinoid-Systems. Der CB1-Rezeptor ist unter anderem an GABAergen und glutamatergen Synapsen des zentralen Nervensystems präsynaptisch lokalisiert. Postsynaptisch freigesetztes 2-AG beeinflusst dort retrograd die exzitatorische bzw. inhibitorische Signalübertragung. CB2-Rezeptoren finden sich unter anderem an Mikrogliazellen, Makrophagen, Monozyten, Lympho-

zyten und im Gastrointestinaltrakt. Die Endocannabinoide sind sehr lipophil und erreichen ihre Rezeptorbindungsstellen vermutlich durch die Lipidphase der Zellmembran.

Neben den CB1- und CB2-Rezeptoren wird auch einem Calcium-Kanal, dem ionotropen Vanilloid-Rezeptor TRPV1 (auch als Capsaicin-Rezeptor bekannt) eine wichtige Rolle im Endocannabinoid-System zugeschrieben. TRPV1 spielt als Rezeptor für THC keine wesentliche Rolle.<sup>9</sup>

Die Bereiche, für die eine physiologische Rolle des Endocannabinoid-Systems angenommen wird, sind breit gefächert: Appetitregulation, Energiebilanz,





**Abbildung 2: Weibliche Cannabisblüte. Quelle: Wikimedia Commons, Urheber: Bokske, GNU Free Documentation License**

Neuroprotektion, Affektregulation, Sozialverhalten, Stressbewältigung, Brechreiz, Temperaturregulation, Schmerzempfindung, Immunregulation und Entzündung. Eine wichtige Rolle in der Schwangerschaft und Embryonalentwicklung wird ebenfalls postuliert.<sup>5,10–12</sup>

Das Endocannabinoid-System ist somit durch eine Fülle von Mediatoren, Rezeptoren und Enzymen gekennzeichnet, damit außerordentlich komplex und bisher nur partiell verstanden. Die Nutzung dieses Systems für therapeutische Zwecke ist angesichts eines traditionellen Einsatzes von Hanf als Medizinalpflanze (Abbildung 2) verlockend, aber auch risikoreich.

2008 wurde der in Europa als Appetithemmer eingeführte CB1-Rezeptorantagonist (genauer: inverser CB1-Rezeptoragonist) Rimonabant wegen psychiatrischer Nebenwirkungen (Angst, Depressionen und Suizidalität) vom Markt genommen.<sup>13</sup>

Die Entwicklung eines Fettsäureamid-Hydrolase-Inhibitors, der durch eine Verstärkung der Anandamid-Verfügbarkeit entzündungshemmend wirken sollte, endete 2016 in Phase 1 mit der Auslösung schwerer neurologischer Störungen bis hin zum Hirntod eines gesunden freiwilligen Versuchsteilnehmers.<sup>14</sup>

## Phytocannabinoide

Die pharmakologisch aktiven Bestandteile der Cannabispflanze sind lipophile (und daher liquorgängige)aromatische Verbindungen. Im Gegensatz zu den Opiaten handelt es sich nicht um Alkaloide, da sie keinen Stickstoff enthalten. Bislang wurden etwa 80 Phytocannabinoide isoliert, davon gelten 9 als Hauptbestandteile.<sup>9</sup> Während THC als wesentlicher psychoaktiver (euphorisierender) Inhaltsstoff der Cannabispflanze gilt, scheint ein weiterer gut erforschter Bestandteil, das Cannabidiol (CBD) weniger psychische Wirkungen (und dann eher sedierende) zu haben. Die Phytocannabinoide finden sich vor allem in den unbestäubten weiblichen Blüten.<sup>15</sup>

THC (Abbildung 3) entfaltet seine Wirkung als partieller Agonist an CB1- und CB2- Rezeptoren. Die Art der Wirkung hängt somit auch von der Anwesenheit von Endocannabinoiden ab, die gegebenenfalls antagonisiert werden. Darüber hinaus interagiert THC mit anderen G-Protein gekoppelten Rezeptoren und moduliert Opioid-Rezeptoren. Die akut psychotogene Wirkung ist durch Rimobant antagonisierbar. Das spricht für eine Rolle des CB1-Rezeptors. Es gibt Hinweise (wenn auch widersprüchlicher Art) für eine Vermittlung der akuten Wirkung durch eine vermehrte Dopaminfreisetzung.<sup>16</sup>

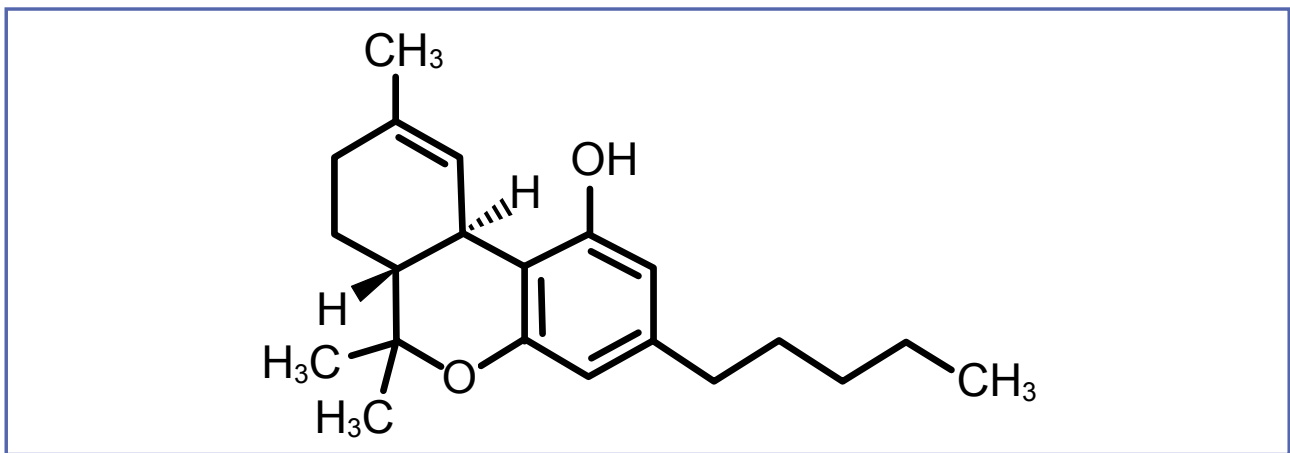


Abbildung 3: Strukturformel von (-)- $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol = Dronabinol

Dem Cannabidiol (Abbildung 4) werden entzündungshemmende, analgetische, angstlösende und antiproliferative Wirkungen zugeschrieben. Trotz umfangreicher Forschung ist unklar, über welche Rezeptoren die Cannabidiol-Wirkungen vermittelt werden.<sup>9</sup> In der Diskussion sind unter anderem Wirkungen an Serotonin- und Adenosin-Rezeptoren sowie eine modulierende Wirkung im Endocannabinoid-System.<sup>9</sup> Cannabidiol unterliegt nicht dem Btm-Gesetz. Es ist von der gesetzlichen Neuregelung nicht erfasst. Daher gilt die Regelung auch nicht für einen Off-Label-Einsatz des für zwei spezielle Epilepsie-Syndrome als Orphan Drug zugelassenen Cannabidiol-Monopräparates.

Sowohl THC als auch Cannabidiol modulieren synaptische Glycinrezeptoren und verstärken deren inhibitorische (antispastische) Wirkung. Außerdem scheinen sie als schwache Agonisten die Expression PPAR  $\gamma$ -abhängiger Gene mit Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel, Zellproliferation und -Differenzierung zu stimulieren.

Die Fülle der mit ihren potentiellen Interaktionen zu berücksichtigenden Substanzen (Endocannabinoide und Phytocannabinoide sowie aktive Metaboliten) und der im Endocannabinoidsystem bzw. bei der Phytocannabinoidwirkung involvierten Rezeptoren macht deutlich, dass keine einfache

chen Beziehungen zwischen den Substanzen und ihren Wirkungen bestehen. Insofern ist man für die Vorhersage von Wirkungen auf empirische Daten angewiesen. Diese sollten nach einzelnen Wirkstoffen einerseits und dem pflanzlichen Produkt als Ganzem unter Beachtung der durch die Anwendungsweise (Rauchen, Verdampfen, Trocknen, Extrahieren) erfolgenden Modifikationen differenziert werden.

Als Maß für die Potenz eines Cannabis-Produktes dient im Allgemeinen der THC-Gehalt. Sowohl der

THC-Gehalt als auch das Verhältnis zu anderen Bestandteilen wie CBD variieren zwischen den Spezies und Kulturvarietäten sowie den verschiedenen Pflanzenteilen. Darüberhinaus werden sie durch die Wachstumsbedingungen und die Art der Anwendung bzw. Extraktion beeinflusst. Der Anbau mit künstlicher Beleuchtung reduziert den CBD-Gehalt. In den letzten Jahren wurde ein starker Anstieg des THC-Gehaltes von nicht-medizinischem Cannabis beobachtet.<sup>17</sup>

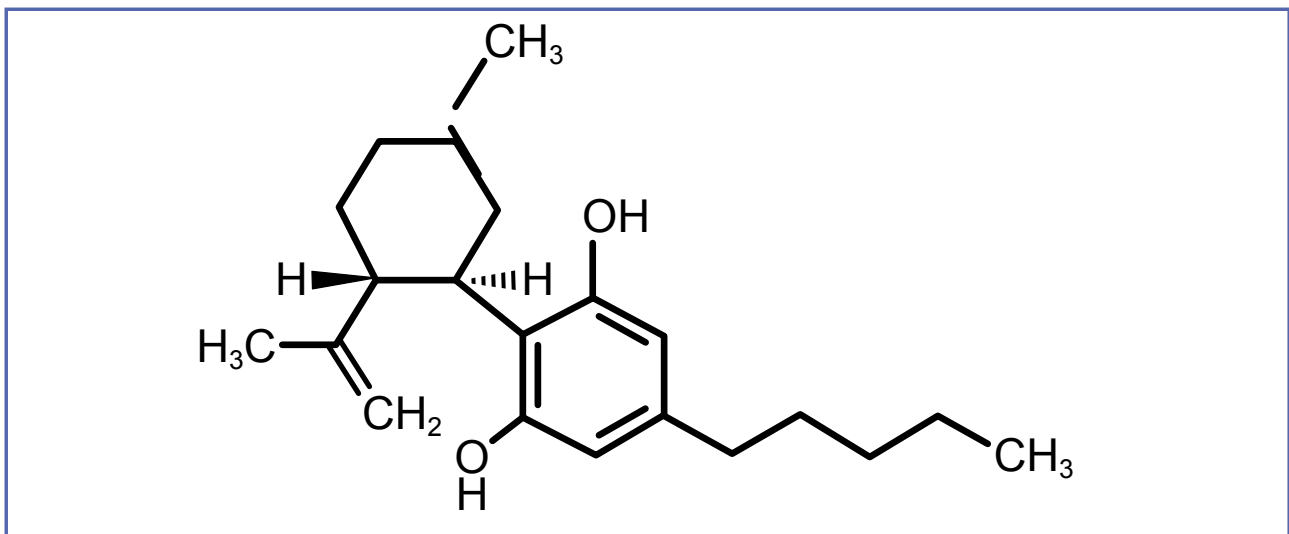


Abbildung 4: Strukturformel von Cannabidiol

## Interaktionen

Phytocannabinoide und Nabilon können auf vielfältige Weise mit anderen Arzneimitteln interagieren. In den Fachinformationen der zugelassenen Fertigarzneimittel wird erwähnt, dass bei Kombination mit Benzodiazepinen, Barbituraten, Codein und anderen Arzneimitteln mit möglicherweise sedierender oder muskelrelaxierender Wirkung eine additive Sedierung möglich ist. Auch Antidepressiva aller Wirkstoffklassen, Lithium, Sympathomimetika, Theophyllin, Anticholinergika, Disulfiram, Naltrexon und Opioide werden als Interaktionspartner genannt. Pharmokokinetische Interaktionen sind aufgrund des Abbauweges der Can-

nabinoide über das Cytochrom P 450 System und eine Glucuronidierung möglich.<sup>18</sup> Eine Kombination von Nabiximols mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) sollte daher vermieden werden. Cannabidiol kann auch Interaktionen durch Beeinflussung des P-Glycoprotein vermittelten Medikamententransportes (z. B. von Digoxin) verursachen.<sup>19</sup> Die Verkehrstüchtigkeit kann durch Cannabinoide eingeschränkt sein. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol reduziert das Reaktionsvermögen additiv.<sup>18</sup>

## Wirksamkeit und Nutzen

Im medizinisch-wissenschaftlichen Teil des Deutschen Ärzteblattes wurde es 2012 für erwiesen erachtet, „dass Cannabinode bei verschiedenen Erkrankungen einen therapeutischen Nutzen besitzen“.<sup>20</sup> Als Indikationen wurden unter anderem Spastik bei Multipler Sklerose, Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie, Anorexie und Kachexie bei HIV/Aids, chronische neuropathische Schmerzen und Schmerzen bei MS genannt.

Bei systematischer Aufarbeitung der im wesentlichen unveränderten Datenlage ergab sich dagegen 2017 die Schlussfolgerung: „Es besteht eine eingeschränkte Evidenz für den Einsatz von THC/CBD-Spray bei neuropathischen Schmerzen. Es besteht keine ausreichende Evidenz für Cannabinoide (Dronabinol, Nabilon, Medizinalhanf, THC/CBD-Spray) bei Tumorschmerzen, rheumatischen und gastrointestinalen Schmerzen oder bei Appetitlosigkeit bei Krebs und AIDS“.<sup>21</sup>

Um eine Orientierung zu erleichtern, soll im Folgenden für die am häufigsten erwähnten Indikationen die vorliegende Evidenz konkreter dargestellt werden. Dabei handelt es sich überwiegend um kleine Studien ( $n < 100$ ) mit einer im Hinblick auf die Behandlung chronischer Erkrankungen kurzen Beobachtungsdauer ( $< 2$  Monate), die zu einem erheblichen Teil im crossover design durchgeführt wurden. Sie wurden oftmals als Pilotstudien konzipiert. Zum Zweck der Hypothesengenerierung wurden sekundäre Endpunkte teilweise nachträglich definiert und häufig ohne ausreichende Adjustierung für multiple Testungen ausgewertet. Sofern eine Verblindung angestrebt wurde, ist zu bedenken, dass diese wegen der Teilnehmern mit Cannabis-Vorerfahrung bekannten psychologischen Wirkungen nur teilweise gelungen sein dürfte. Dadurch besteht ein Risiko, die pharmakologischen Effekte zu überschätzen.<sup>22</sup> Für zukünftige Studien werden zusätzliche Maßnahmen zur besseren Verblindung und eine Überprüfung des Erfolgs der Verblindung angeregt.



## Nabiximols für mittelschwere bis schwere Spastik bei Multipler Sklerose

Die Befristung des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 21. 6. 2012, der für Nabiximols einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt hatte, wurde am 1. 11. 2018 nach Vorliegen der Ergebnisse einer zusätzlichen kleinen Studie (SAVANT<sup>23</sup>) aufgehoben. Die Sicherheit der Datenlage wurde auf einen „Hinweis“ für einen geringen Zusatznutzen hochgestuft – im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Dabei sollen mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind. Als Grundlage der Entscheidung dienten zwei 12-wöchige Studien, in deren doppelt blinde, Plazebo kontrollierte Phase nur Patienten einbezogen wurden, die in einem vorangegangenen Therapieversuch mit Nabiximols eine klinisch relevante Verbesserung der subjektiven Symptomatik (mindestens 20 % bei der Bewertung durch die Patienten auf einer 11-stufigen Skala = NRS Score) hatten, sogenannte Responder (n=241 in GWSP0604<sup>24</sup> bzw. 106 in SAVANT). Davon wurden die 57 bzw. 94 Patienten, deren Basisdaten der zugelassenen Indikation von Nabiximols entsprachen und für die die erforderlichen Daten vorlagen, vom GBA berücksichtigt. Unter Nabiximols kam es am Ende der Doppeltblindphase der Studien bei 82 bzw. 85 % dieser Patienten zu einer Verbesserung des

NRS Scores um mehr als 30 % gegenüber dem Basiswert bei Rekrutierung bzw. nach der in der SAVANT-Studie eingeschobenen Auswaschphase (1–4 Wochen), unter Plazebo bei 55 bzw. 37 %.<sup>23,24</sup> Der geringere Anteil der Plazebo-Responder in SAVANT ist durch den Ausschluss der Patienten bedingt, die am Ende der Auswaschphase noch um mehr als 20 % gegenüber dem Basis-NRS-Wert bei der Rekrutierung gebessert waren.

Studien zur Behandlung spastischer Symptome bei Multipler Sklerose mit anderen Cannabis-Darreichungsformen ergaben zum Teil positive Ergebnisse.<sup>25</sup> Eine zusammenfassende Auswertung der Studiendaten mit oralen und oromukosalen Cannabis-Darreichungsformen ergab inkonsistente Ergebnisse. Insbesondere ließ sich ein signifikanter therapeutischer Nutzen bei objektiver Erfassung der Spastizität mit der Ashworth-Skala in 10 Studien (ohne SAVANT) mit zusammen 2012 Patienten nicht bestätigen.<sup>26</sup> Die günstige Beeinflussung der subjektiv erfassten Spastik durch Nabiximols konnte nach Ausschluss der vom Hersteller gesponsorten Studien nicht bestätigt werden.<sup>26</sup> Die im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums erstellte CaPRis-Studie (Cannabis: Potential und Risiken) kam zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Cannabis-Arzneimitteln bei Spastizität im Zusammenhang mit Multipler Sklerose oder Paraplegie nach objektivierbaren Prüfkriterien nicht belegt werden konnte.<sup>27</sup>

## Nabilon für chemotherapiebedingte Emesis und Nausea bei Krebs-Patienten

Studien zum Einsatz von Nabilon (Abbildung 5) für chemotherapiebedingte Emesis und Nausea bei Krebs-Patienten wurden überwiegend in den Jahren 1979 bis 1986 publiziert. Es handelt sich um 3 Plazebo kontrollierte Crossover-Studien mit zusammen 226 Patienten. In 8 Crossover-Studien

und einer Parallelgruppen-Studie wurde Nabilon bei zusammen 490 Patienten mit anderen Antiemetika verglichen.<sup>28</sup> Diese Studien wurden gemeinsam mit Dronabinol-Studien aus den Jahren 1975 bis 1991 in einem Cochrane-Review ausgewertet. Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungs-

potential vor allem aufgrund unzureichender Verblindung und unvollständiger Datenerfassung. Es ergab sich im Vergleich zu Placebo ein häufigeres Ausbleiben von Erbrechen oder von Übelkeit und Erbrechen unter den geprüften Cannabinoiden, aber auch häufigere Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen. Im Vergleich zu anderen Antiemetika ergab sich keine bessere Wirksamkeit der Cannabinoide, aber ebenfalls häufigere Nebenwirkungen.<sup>28</sup>

Studien, die Nabilon mit neueren im Zusammenhang mit der Chemotherapie eingesetzten Antiemetika aus der Wirkstoffgruppe der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (Aprepitant und andere) vergleichen, existieren ebensowenig wie Studien zur Anwendung von Nabilon im Zusammenhang mit modernen Chemotherapien oder additiv zu zeitgemäßen antiemetischen Therapien.<sup>29</sup>

Publiziert wurde eine Pilotstudie (Phase II) zur additiven Behandlung von verzögerter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen mit Nabiximols Mundspray zusätzlich zu Standardtherapien mit 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten und Dexamethason. Mit Nabiximols kam es nur bei

2 von 7 Patienten, unter alleiniger Standardtherapie bei 7 von 9 Patienten in Rahmen des untersuchten Therapiezyklus zu verzögertem Erbrechen.<sup>30</sup> In einer weiteren Studie (1 Therapiezyklus, 64 Patienten) wurde Dronabinol mit Ondansetron, der Kombination aus beiden und Placebo (an Tag 2 bis 5 des Therapieschemas) verglichen. Im Placeboarm wurde vor der Chemotherapie einmalig Ondansetron und Dexamethason verabreicht, in den aktiven Therapiearmen zusätzlich vor und nach der Chemotherapie am ersten Tag Dronabinol. Dronabinol und Ondansetron zeigten eine ähnliche Überlegenheit im Vergleich zu Placebo, die Kombination war nicht besser als die Einzelsubstanzen.<sup>31</sup>

Cannabinoiden können nach einer aktuellen Übersichtsarbeit aufgrund der Datenlage nicht als Erstlinien- oder Zweitlinientherapeutika bei chemotherapiebedingter Emesis und Nausea empfohlen werden.<sup>32</sup> Es drängt sich die Vermutung auf, dass bei der Beantragung der Wiederzulassung des Nabilon-Präparates die durch die gesetzliche Neuregelung erleichterten off-label-Anwendungen stärker im Blick waren als die zugelassene Indikation.

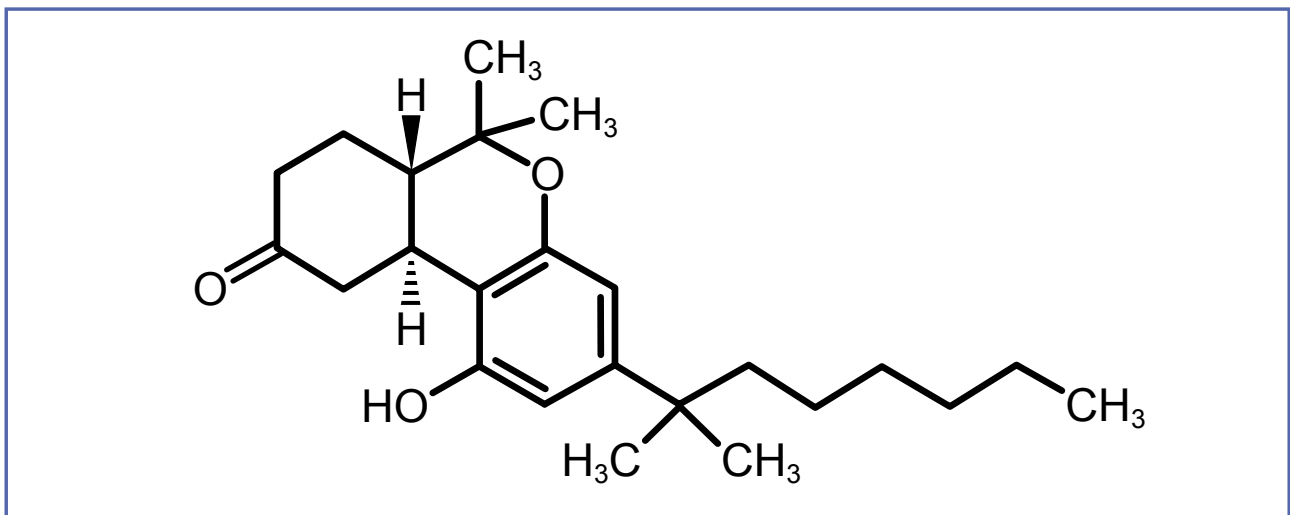


Abbildung 5: Strukturformel von Nabilon, (6aS,10aS)-Enantiomer, von Jürgen Martens, The Merck Index, Wikimedia Commons, Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported license

## Cannabis in der Schmerztherapie – neuropathisch

Nach einer ersten Auswertung der Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland war die mit 68,8 % häufigste Indikation die Schmerzbehandlung.<sup>33</sup> Systematische Übersichtsarbeiten zu Nutzen und Risiken der Cannabinoide bei chronischen Schmerzen sind kritisch zu würdigen.<sup>34</sup> Am ehesten gibt es Belege für eine Wirksamkeit bei peripheren neuropathischen Schmerzen,<sup>35</sup> allerdings mit geringer Effektstärke und niedrigem Evidenzgrad.

Dabei ist es problematisch bzw. unmöglich, Studien mit unterschiedlichen Präparaten (Nabiximols-Mundspray, Nabilon, Dronabinol oder vaporisiertes bzw. gerauchtes Cannabis) in der Anwendung bei diversen ursächlichen Erkrankungen (Multiple Sklerose, diabetische, HIV-assoziierte und Chemotherapie-induzierte Neuropathien, Armplexus- und Rückenmarksverletzungen sowie periphere und zentrale neuropathische Schmerzen verschiedener Ätiologie) mit unterschiedlichen Ergebnisparametern und stark voneinander abweichender Anwendungsdauer (2 bis 26 Wochen) metaanalytisch zusammenzufassen.

Im Cochrane Review<sup>35</sup> fand sich auf diesem Hintergrund eine moderate Evidenz für eine im Vergleich zu Placebo häufigere Besserung der Schmerzen durch ein Cannabis-Derivat um mindestens 30 % auf einer Schmerzskala, die als mäßige Besserung zu charakterisieren ist. Geschätzt einer von 11 behandelten Patienten erreicht dieses Ergebnis zusätzlich unter Verum (NNT = 11, 95 % Konfidenzintervall 7 bis 33). Ebenfalls moderat ist die Evidenz für einen unter Verum häufigeren Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Wirkungen (NNH = 25, 95 % Konfidenzintervall 16–50). Alle anderen Er-

gebnisse haben einen niedrigen oder sehr niedrigen Evidenzgrad, insbesondere die mittlere Veränderung der Schmerzintensität auf numerischen oder analogen Schmerzskalen gegenüber dem Therapiebeginn und die Häufigkeit des Ansprechens mit einer 50 prozentigen Besserung der Schmerzen. Zusätzlich besteht der Vorbehalt der selektiven Publikation, da 3 seit langem abgeschlossene kommerziell gesponserte Studien ohne Veröffentlichung der Ergebnisse im Studienregister gefunden wurden.<sup>34,35</sup>

Von qualitativ hochstehenden Belegen für eine Wirksamkeit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen kann somit nicht ausgegangen werden.<sup>35</sup> Untersuchungen im Vergleich oder in Ergänzung zu einer Behandlung neuropathischer Schmerzen mit den dafür zugelassenen modernen Coanalgetika liegen nicht vor. Potentiell positive Wirkungen werden durch unerwünschte Wirkungen (Sedierung, Verwirrtheit und psychotische Symptome) aufgewogen.

In der aktuellen AWMF-Leitlinie zur Therapie neuropathischer Schmerzen werden Cannabinoide unabhängig von der Ursache der Neuropathie nicht empfohlen, da ihr Effekt als gering und die Nebenwirkungsrate als hoch eingeschätzt wird. Kriterien für ihren Einsatz in Einzelfällen bei Versagen anderer Schmerztherapien im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts werden nicht genannt.<sup>36</sup>

## Zentralnervöse Schmerzen

Einige Studien untersuchten die Behandlung zentralnervös bedingter Schmerzen bei Multipler Sklerose mit Cannabisprodukten. Hier lagen stärkere methodische Mängel und inkonsistente Ergebnisse vor. Eine Schlussfolgerung zum Nutzen erschien den Autoren der bereits erwähnten Übersichtsarbeit nicht möglich.<sup>37</sup> In der größten Studie (CAMS) wurden 630 Patienten randomisiert 14 Wochen lang oral mit Cannabisextrakt bzw. THC im Vergleich zu Placebo behandelt. Die mit der Ashworth-Skala als primärer Studienendpunkt gemessene Spastik blieb unbeeinflusst. Bei einem der sekundären Endpunkte – Schmerzen – gaben 46 bzw. 50 % der Patienten eine Besserung gegenüber dem Studienbeginn unter Verum an, nur 30 % unter Placebo („signifikant“ ohne Adjustierung für multiple Testungen).<sup>38</sup> Die Einschätzung der American Academy of Neurology, eine Wirksamkeit von oralem Cannabisextrakt und THC zur Verminderung von Schmerzen bei Multipler Sklerose sei etabliert,<sup>39</sup> erscheint unzureichend untermauert.

In einer weiteren systematischen Übersicht wurden Studien zu peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen zusammengefasst, aber nur Studien mit den definierten Cannabinoiden Nabilon und Nabiximols Mundspray berücksichtigt.<sup>40</sup> In der Metaanalyse der 10 (von 11) Studien, die Ergebnisse auf der 11-Punkte-Skala berichteten, ergab sich eine signifikante Besserung von fragwürdiger klinischer Relevanz (0,65 Punkte) im Vergleich zur Kontrolle (Placebo in 9 Studien, Dihydrocodein in einer Studie). Eine separate Auswertung der mit Nabilon durchgeführten Studien ergab keine signifikante Schmerzreduktion.

Zu bedenken ist weiterhin, dass alle Studien zur Behandlung chronischer Schmerzen eine kurze Beobachtungsdauer beinhalten. Über die Langzeitwirksamkeit von Cannabis Arzneimitteln in der Schmerztherapie ist wenig bekannt.<sup>41</sup> Eine aktuelle Übersicht wertet randomisierte Studien und Beobachtungsstudien bezüglich nicht-tumorbedingter Schmerzen aus. Im Ergebnis überwiegen die unerwünschten Wirkungen gegenüber dem unzureichend gesicherten Nutzen.<sup>42</sup>

Eine aktuelle Übersicht zur perioperativen Bedeutung von Cannabinoiden fand 6 Studien zur Behandlung akuter postoperativer Schmerzen.<sup>43</sup> Drei Studien zeigten keine Beeinflussung der Schmerzen, eine Studie zeigte signifikant stärkere Schmerzen unter Nabilon und zwei Studien zeigten eine Schmerzlinderung, jedoch mit signifikanten Nebenwirkungen (Dysphorie, Sedierung, Übelkeit und andere).

Die Behandlung akuter Schmerzen mit Cannabis-Arzneimitteln ist durch die Neuregelung nicht erfasst. Experimentelle Untersuchungen mit Gesunden fanden bei sehr inhomogenen Ergebnissen Hinweise für eine mögliche geringfügige Anhebung der Schmerzschwelle und eine positive Auswirkung auf die emotionale Reaktion auf Schmerzen durch Cannabinoide.<sup>44</sup>



## Rheumatische Schmerzen

Häufig wird Cannabis auch zur Behandlung von Gelenkschmerzen empfohlen. Für eine systematische Übersicht zum Stellenwert von Cannabinoiden bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen wurden 2016 drei randomisierte und kontrollierte Studien mit zusammen 129 Patienten gefunden:<sup>45</sup> In der einzigen Studie bei Rheumatoider Arthritis reduzierte Nabiximols Mundspray abends verabreicht morgendliche bewegungsabhängige Schmerzen nach 5 Wochen knapp signifikant um 2,2 Punkte auf einer 11-Punkte-Skala (im Vergleich zu einer Besserung um 1,4 Punkte unter Plazebo).<sup>46</sup>

Die anderen beiden Studien untersuchten Patienten mit Fibromyalgie. Eine davon zeigte Hinweise auf eine Besserung der Schmerzsymptomatik durch Nabilon im Vergleich zu Plazebo. In der zweiten Studie waren Schlafstörungen im Vergleich zu Amitriptylin geringfügig gebessert, bezüglich der Schmerzen ergab sich jedoch kein Unterschied.<sup>47</sup> In einer Studie bei Gonarthrose-Patienten wurde versucht, das Endocannabinoid-System durch einen Fettsäureamid-Hydrolase-Inhibitor zu beeinflussen. Da sich der Effekt auf die Schmerzen bei der planmäßigen Zwischenanalyse nicht von Plazebo unterschied, wurde die Studie nach 2 Wochen vorzeitig abgebrochen.<sup>48</sup>

---

## Tumorschmerzen

Die Wirksamkeit von Cannabis bei Tumorschmerzen ist Thema einer 2019 publizierten systematischen Übersicht.<sup>49</sup> Die Qualität der vorliegenden Evidenz ist niedrig, spricht jedoch überwiegend für eine fehlende Wirksamkeit. Weder eine 50%ige noch eine 30%ige Besserung der Schmerzen wur-

de unter Verum signifikant häufiger erreicht. Das mittlere Schmerzniveau besserte sich nicht signifikant. In einer aktuellen Empfehlung wird vom Einsatz von Cannabinoiden wegen der existierenden Belege für ihre Unwirksamkeit abgeraten.<sup>50</sup>

---

## Kachexie bei AIDS

Cannabis wird häufig eine appetitstimulierende Wirkung zugeschrieben. Diese könne unter anderem bei AIDS („wasting syndrome“) genutzt werden. Ein Cochrane Review<sup>51</sup> fand 2013 nur eine Studie mit dem primären Ziel, Veränderungen des Appetits und des Gewichtes durch eine Behandlung von Patienten mit AIDS bedingter Anorexie mit Dronabinol zu erfassen.<sup>52</sup> Die Studie wurde vor der Verfügbarkeit hochaktiver antiretroviraler Therapien durchgeführt. Von den 139 randomisierten Patienten wurden 88 ausgewertet, die mindestens 4 von den geplanten 6 Wochen protokollgemäß behandelt wurden. 10 Plazebo-Patienten wurden wegen des Nachweises von Cannabinoiden im Urin ausgeschlossen. Eine Ver-

besserung des Appetits (auf einer visuellen Analogskala) gegenüber dem Studienbeginn gaben 38% der mit Nabilon behandelten Patienten an, unter Plazebo 8% (signifikanter Unterschied). Unter Dronabinol kam es im Mittel zu einer Gewichtszunahme von 0,1 Kg, unter Plazebo zu einer Abnahme von 0,4 Kg – Unterschied nicht signifikant.<sup>52</sup>

2 weitere Studien zu den Effekten von Cannabinoiden auf die Ernährung von HIV-infizierten Patienten waren mit 10 bzw. 12 Teilnehmern sehr klein. Bei den 10 Teilnehmern handelte es sich um HIV-positive Marihuana-Raucher, die stationär jeweils 4 Tage mit Dronabinol oder gerauchtem Marihua-

na behandelt wurden. Eine höhere tägliche Kalorienaufnahme im Vergleich zu den nicht-verblindeten Plazebo-Phasen wurde dosisabhängig für beide aktiven Behandlungen berichtet, eine Gewichtszunahme von 1,1 bzw. 1,2 Kg in 4 Tagen (!?) nur mit der jeweils höheren Dosierung.<sup>52</sup> Von den 12 Teilnehmern in der anderen aus der Zeit vor effektiven antiretroviralen Therapiemöglichkeiten stammenden Studie konnten 5 ausgewertet werden. Diese zeigten in 5 Wochen mit Dronabinol eine Gewichtszunahme von im Median 0,5 kg, in den 5 Wochen mit Plazebo eine Gewichtsabnahme von im Median 0,7 kg. Der Unterschied war nicht signifikant.<sup>54</sup>

Eine 3-wöchige stationär durchgeführte Studie mit 67 Patienten hatte das primäre Ziel, die Sicherheit

einer Dronabinol-Behandlung bzw. des Marihuana-Rauchens neben einer antiretroviralen Therapie zu prüfen. Hier fand sich eine mit 3,2 bzw. 3,0 kg (ohne Adjustierung für multiples Testen signifikant) stärkere mittlere Gewichtszunahme in den Verum-Armen im Vergleich zu 1,1 kg unter Plazebo. Laut DEXA handelte es sich um eine Zunahme von Körperfett.<sup>54</sup> Es ist unklar, ob dieses Ergebnis auf ambulante Bedingungen übertragbar oder überhaupt erwünscht ist.

Angesichts der bestenfalls marginalen Effekte und des Fehlens von Belegen für einen anhaltenden Nutzen kann auf dem Hintergrund aktueller antiretroviraler Therapien kein Stellenwert von Cannabinoiden bei der Behandlung von HIV-bedingter Anorexie oder Gewichtsverlust gesehen werden.<sup>21</sup>

---

## Kachexie bei anderen fortgeschrittenen Erkrankungen

Auch für die Behandlung von tumorbedingter Anorexie und Kachexie mit Cannabinoiden gibt es keine ausreichende Evidenz.<sup>56</sup> Eine 6-wöchige Studie mit 243 Patienten zeigte mit Cannabis-Extrakt oder THC keine Reduktion der Gewichtsabnahme im Vergleich zu Plazebo. Die Verbesserung des Appetits war in den 3 Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich.<sup>56</sup> In einer weiteren Studie (469 Patienten, 2 Monate) wurde Dronabinol mit Megestrol und der Kombination aus beiden verglichen. Signifikant mehr Megestrol-Patienten gaben eine Verbesserung des Appetits an (75 % vs. 49 %) und nahmen mehr als 10 % an Gewicht zu (11 % vs. 3%). Die Kombination war nicht besser als Megestrol alleine.<sup>58</sup>

Eine stationär durchgeführte cross-over Studie mit 15 Patienten (12 ausgewertet) untersuchte den Effekt von Dronabinol auf die Verweigerung der Nahrungsaufnahme durch Alzheimer-Patienten mit einem mittleren BMI von 22,6. Die Patienten, die in den ersten 6 Wochen Dronabinol erhielten, nahmen in dieser Studienphase stärker zu (7 lb.) als die zunächst mit Plazebo behandelten (4,6 lb.).<sup>59</sup> Sofern das Ergebnis als glaubwürdig anzusehen ist, belegt es am ehesten, dass nicht-pharmakologische Maßnahmen (hier die Aufnahme und Betreuung auf der Demenzstudien-Station) eine Gewichtszunahme induzieren konnten.

## Psychische Erkrankungen

Die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Depressionen wurde nicht in kontrollierten Studien untersucht. Die Auswirkung auf eine depressive Symptomatik wurde in Studien mit Schmerz- und MS-Patienten erfasst. Eine Verbesserung der depressiven Symptome wurde nicht erzielt.<sup>60</sup>

Die Entwicklung von Nabilon als Anxiolytikum wurde wegen der Nebenwirkungen nicht verfolgt, obwohl 1981 eine Pilotstudie mit einer 4-wöchigen Behandlung von 20 Patienten mit positiven Ergebnissen (ohne Angaben zur Randomisierung) publiziert wurde.<sup>61</sup> 2011 wurde eine Ein-Dosis-Studie mit Cannabidiol bei 24 Patienten mit sozialer Angststörung durchgeführt. Im simulierten öffentlichen Rede Test reduzierte das vorab verabreichte Cannabidiol Angst, kognitive Hemmung und Unwohlsein während des Testes signifikant im Vergleich zu Placebo.<sup>62</sup> Auch unter Berücksichtigung der Besserung von Angst als sekundärem Endpunkt in Schmerzstudien (nicht notwendigerweise mit Vorliegen von Angststörungen) kann aus diesen Ergebnissen kein Stellenwert eines der Cannabinoide in der Behandlung von Angststörungen abgeleitet werden.<sup>60</sup>

Post-traumatische Belastungsstörungen gelten in einigen US-Staaten als Indikation für medizinische Anwendung von Cannabis. Eine systematische Übersichtsarbeit fand jedoch 2017 keine kontrollierten Studien mit pflanzlichen Cannabispräparaten einschließlich des Extraktes Nabiximols zu dieser Indikation. Drei Beobachtungsstudien fanden keine Besserung, teilweise sogar eine Verstärkung

der Symptome (Gewalttätigkeit, Alkohol- und Drogenmissbrauch) bei kontinuierlichen oder neu beginnenden Cannabis-Anwendern im Vergleich zu Nie-Anwendern oder denen, die den Cannabis-Konsum beendeten.<sup>63</sup> Das synthetische Cannabinoid Nabilon wurde in einer 7-wöchigen cross-over-Studie mit 10 Soldaten untersucht, THC unverblindet ebenfalls an 10 Patienten. In beiden Studien wurde nur ein Teil der Symptome (trauma-bezogene Alpträume bzw. Erregung und Schlafqualität) im Vergleich zu Placebo positiv beeinflusst.<sup>64</sup> Auf dem Hintergrund der dürftigen Hinweise für einen Nutzen der Cannabinoide bei posttraumatischen Belastungsstörungen wurden zwei kontrollierte Studien initiiert. Die Studie NCT02759185 wurde laut Registereintrag Januar 2019 abgeschlossen. Ergebnisse sind jedoch nicht publiziert. Die Ergebnisse der Studie NCT02517424 sind für Juni 2022 angekündigt.<sup>63</sup>

## Epilepsie

In Studien mit Cannabis-Derivaten wurden wiederholt epileptische Anfälle als Nebenwirkung berichtet. Andererseits gibt es Fallberichte über eine antiepileptische Wirksamkeit von Cannabinoiden. Eine doppelblinde kontrollierte crossover-Studie mit 12 erwachsenen Patienten ist nur als Abstract publiziert und zeigte keinen Unterschied zwischen Cannabidiol und Plazebo.<sup>65</sup>

Eine 14-wöchige Plazebo kontrollierte Doppelblind-Studie mit Cannabidiol zusätzlich zur antiepileptischen Vorbehandlung wurde bei 120 Kindern und Jugendlichen mit Dravet Syndrom und behandlungsresistenten Anfällen durchgeführt. Die mediane Anfallsfrequenz ging von 12,4 im vorangegangenen 4-Wochen Zeitraum auf 5,9 pro Monat zurück (unter Plazebo von 14,9 auf 14,1)<sup>65</sup>. Zwei ähnliche Studien wurden bei 171 bzw. 225 Pa-

tienten mit Lennox-Gastaut Syndrom durchgeführt. Die Häufigkeit der Sturzanfälle konnte um etwa 40 % gesenkt werden – im Vergleich zu etwa 20 % unter Plazebo.<sup>67,68</sup> Ein Cannabidiol-Monopräparat ist als Antiepileptikum für die Behandlung der genannten Syndrome in Kombination mit Clobazam zugelassen. Es wird vermutet, dass die Erhöhung des Wirkspiegels anderer Antiepileptika, vor allem des Clobazams durch eine Interaktion mit Cannabidiol zur Wirksamkeit und zur Somnolenz als Nebenwirkung beiträgt.<sup>19</sup> Eine Plazebo kontrollierte Studie beim West Syndrom (NCT03421496) sollte im Dezember 2019 abgeschlossen sein. Ergebnisse sind noch nicht publiziert. Die Rolle von Cannabinoiden für andere Formen der Epilepsie ist bisher unzureichend erforscht.<sup>69</sup>

---

## Tourette-Syndrom

Die Auswirkung von THC-Kapseln auf die Symptome eines Tourette-Syndroms wurde in 2 Studien untersucht: Eine Ein-Dosis-crossover-Studie mit 12 Patienten und eine 6-wöchige Parallelgruppenstudie mit 24 Patienten. Aus beiden Studien

können allenfalls Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit (Hypothesen) abgeleitet werden, da bewusst auf eine volle statistische Korrektur für multiples Testen verzichtet wurde bzw. in Varianzanalysen nur Trends ermittelt wurden.<sup>70,71</sup>

---

## Magen-Darm-Erkrankungen

Gerauchtes Marihuana wurde in einer 8-Wochen-Studie mit 21 Patienten bei M. Crohn mit Plazebo-Zigaretten verglichen.<sup>72</sup> Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zur häufigeren Vollremission. Eine analoge Studie mit oralem Cannabidiol zeigte dagegen keine Wirkung.<sup>73</sup> Ein aktuelles Cochrane Review fand eine weitere 8-Wochen-Studie mit 39 Patienten, von der bislang nur ein Teil der Ergebnisse als Abstract publiziert wurden. Es fanden sich durch Cannabisöl (15 % Cannabidiol, 4 % THC) Verbesserungen im CDAI (Crohn's Disease Activity Index) und in der Lebensqualität im Ver-

gleich zu Plazebo.<sup>74</sup> Auch das Cochrane Review zur Anwendung von Cannabis bei Colitis ulcerosa fand nur 2 kleine Studien mit zusammen 92 Patienten ohne Belege für eine Auswirkung auf die Krankheitsaktivität.<sup>75</sup>

Eine einzige Studie mit Reizdarmpatienten vom Durchfalltyp fand keine Auswirkung zwei verschiedener Dronabinol Dosierungen auf gastro-intestinale Transitzeiten im Vergleich zu Plazebo. Weitere Studien werden nicht gefunden.<sup>75</sup>



## Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen einer medizinischen Anwendung von Cannabisderivaten entsprechen teilweise den durch den Gebrauch als Droge bekannten Schädigungen.<sup>17</sup> Akut kommt es zu kognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere der Gedächtnisleistung, der Aufmerksamkeit und der Psychomotorik.

Bei regelmäßigem Gebrauch besteht ein Suchtpotential. Es ist größer bei täglichem Gebrauch (25–50 %) und bei Beginn in jüngerem Alter (1 von 6 Teenagern).<sup>77</sup> Der Übergang zu härteren Drogen ist nicht selten, kann aber auch an der primären Suchtdisposition der Betroffenen liegen. Ein Entzugssyndrom mit Irritabilität, Schlafstörungen, Dysphorie, Ängsten und Verlangen nach der Droge ist bekannt.<sup>78</sup>

Die Anwendung von Cannabis in der Schwangerschaft ist nicht sicher. Kinder von Marijuana-Anwenderinnen sind häufiger anämisch, untergewichtig und intensivtherapiebedürftig.<sup>11</sup> Ein negativer Einfluss von Cannabinoiden auf die embryonale und fetale Entwicklung des Nervensystems wird aufgrund der Rolle des Endocannabinoid-Systems für möglich gehalten. Aufgrund der Lipophilie ist mit einem Übertritt der Cannabinoide in die Muttermilch zu rechnen.<sup>79</sup> Die Entwicklung des zentralen Nervensystems in der Kindheit und Jugend wird möglicherweise durch Cannabinoide beeinträchtigt.

Cannabis kann akut eine vorübergehende positive oder negative psychotische Symptomatik und kognitive Beeinträchtigung auslösen. Der Gebrauch in der Adoleszenz erhöht dosisabhängig das Risiko der Ausbildung einer Psychose oder Schizophrenie. Unabhängig davon kann auch die kognitive Entwicklung beeinträchtigt werden, der Schulbesuch wird häufig abgebrochen, es kommt zu depressiven Symptomen und zu vermehrten suizidalen Gedanken und Handlungen.<sup>27,80</sup>

In systematischen Übersichten werden als Nebenwirkungen bei medizinischem Gebrauch von Cannabinoiden Gedächtnisstörungen, motorische Koordinationsstörungen mit erhöhtem Risiko von Verkehrsunfällen und kognitive Veränderungen genannt.<sup>25</sup> Die Auswertung von 29 randomisierten Studien mit 3714 Teilnehmern ergab eine Odds Ratio von 3,03 für das Auftreten jeglicher unerwünschter Wirkungen unter Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo.<sup>60</sup> Wesentliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen und Darreichungsformen wurden nicht festgestellt. Die meisten auch unter Berücksichtigung von Beobachtungsstudien erfassten Nebenwirkungen sind nicht schwerwiegend: Schwindel, Sedierung, Tremor, Kopfschmerzen, Unaufmerksamkeit, Euphorie, Depression, Sprachstörung, Schmerzen, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Asthenie, Mundtrockenheit, Übelkeit, verschwommenes Sehen und Blasenstörungen.<sup>81</sup> Bezüglich der bei langfristiger Anwendung auftretenden Nebenwirkungen liegen wenig Erkenntnisse vor.<sup>60</sup>

Bei den schwerwiegenden UAW zeigt sich ein Trend zu mehr Todesfällen unter Cannabinoiden, allerdings überwiegend bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden.<sup>56</sup> Luftnot, Lungenentzündungen, Schübe einer Multiplen Sklerose und Erbrechen wurden ebenfalls häufiger berichtet.<sup>81</sup> Bei der Multiplen Sklerose und anderen zentralnervösen Erkrankungen gibt es Hinweise für eine stärkere Progredienz kognitiver Einschränkungen unter Cannabinoiden.<sup>82</sup> Es ist damit zu rechnen, dass ältere Patienten wegen der reduzierten Funktionsreserven für die UAW von Cannabinoiden anfälliger sind, z. B. erhöhtes Sturzrisiko.<sup>83</sup>

Auswirkungen des Cannabis-Rauchens auf die Lungengesundheit sind wegen der häufigen Assoziation mit dem Zigarettenrauchen und der Beimischung von Tabak schwer von den durch Tabak induzierten Schäden abzugrenzen. Am ehesten wird eine chronische Bronchitis induziert



oder verstärkt. Eine tabakunabhängige Auslösung einer COPD oder von Lungenkarzinomen ist nicht belegt.<sup>84</sup>

Die am besten reproduzierbaren kardiovaskulären Cannabis-Effekte sind ein Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, der bei einer höheren Dosis jedoch eher sinkt.<sup>85</sup> Da diese Wirkungen durch THC ausgelöst und über CB1- und CB2-Rezeptoren vermittelt werden, ist mit ihnen auch bei nicht-inhalativer Anwendung von Cannabinoiden zu rechnen. Ischämische Schlaganfälle, Herzinfarkte und Herzrhythmusstörungen werden mit Marijuana-Konsum, Cannabinoid haltigen Arzneimitteln und synthetischen Cannabinoiden (Designer-Drogen) assoziiert.<sup>86,87</sup> Die Auswirkungen einer passiven Marihuanaexposition sind wenig erforscht. Da die Auslösung von Herzinfarkten zeitnah nach einer passiven Tabakrauchexposition durch toxische Gase und inhalierbare Partikel vermittelt wird, die in Marihuana Rauch mindestens gleichermaßen enthalten sind, kann die Ungefährlichkeit nicht unterstellt werden.<sup>88</sup>

Das Cannabinoid Hyperemesis Syndrom wurde erstmals 2004 beschrieben.<sup>89</sup> Es tritt bei jüngeren Personen mit mindestens 1 Jahr anhaltendem mindestens wöchentlichem Cannabis-Gebrauch auf

und ist durch zyklisches Auftreten von Phasen mit schwergradiger Übelkeit und Erbrechen, häufig mit Bauchschmerzen, gekennzeichnet, die 1 bis 2 Tage anhalten.<sup>90,91</sup> Heißes Duschen oder Baden verschafft Erleichterung, Antiemetika sind weitgehend wirkungslos. Es muss vom idiopathischen Syndrom des zyklischen Erbrechens abgegrenzt werden.<sup>92</sup> Als Abgrenzungskriterium wird ein Sistieren der Symptomatik für mindestens 6 Monate oder der Dauer von 3 Zyklen nach Beendigung des Cannabis-Konsums angesehen. Das Cannabinoid Hyperemesis Syndrom wurde bisher nicht nach therapeutischen Anwendungen von Cannabis berichtet. Es sollte aber den Verordnern bekannt sein, damit die Abklärung durch den Abstinenzversuch versucht werden kann.

Es muss vom idiopathischen Syndrom des zyklischen Erbrechens abgegrenzt werden.<sup>92</sup> Als Abgrenzungskriterium wird ein Sistieren der Symptomatik für mindestens 6 Monate oder der Dauer von 3 Zyklen nach Beendigung des Cannabis-Konsums angesehen. Das Cannabinoid Hyperemesis Syndrom wurde bisher nicht nach therapeutischen Anwendungen von Cannabis berichtet. Es sollte aber den Verordnern bekannt sein, damit die Abklärung durch den Abstinenzversuch versucht werden kann.

## Fazit

Die gesetzliche Einführung der Verordnungsfähigkeit von medizinischem Cannabis erfolgte aus Gründen politischer Opportunität. Abgesehen von 2 seltenen kindlichen Epilepsie-Syndromen liegen keine gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisse vor, die für eine Zulassung neuer Cannabinoidhaltiger Arzneimittel oder für eine Indikationsausweitung bereits zugelassener ausreichen.

Nun ist die Ärzteschaft mit den politisch induzierten Verordnungswünschen konfrontiert. Wie bei allen Therapien kommt es in der Beratung darauf an, eine Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden vorzunehmen. Ein großer Teil der oben dargestellten Evidenz kommt aus Pilotstudien, die allenfalls Hypothesen generieren könnten. Häufig rekrutierten die Studienteilnehmer sich aus Cannabis-Anwendern, die unter Plazebo Entzugserscheinungen hatten. Dennoch werden die Ergebnisse weithin als vermeintlich gesicherte Indikationen dargestellt. Den anfragenden Patienten sollte nicht vorenthalten werden, dass die Hoffnung auf einen positiven Effekt kaum über Mutmaßungen hinausgeht, die sich aus Kurzzeitbeobachtungen mit wenigen Patienten ergeben. Über unerwünschte Wirkungen gibt es vergleichsweise besser gesicherte Erkenntnisse.

Wenn etwa für neuropathische Schmerzen aufgrund der begrenzten, aber tendenziell positiven Studienergebnisse dennoch Cannabisprodukte verordnet werden sollen, ist chemisch definierten Einzelwirkstoffen oder zumindest chemisch charakterisierten Extrakten gegenüber getrockneten Pflanzen(teilen) der Vorzug zu geben. Eine Empfehlung zum Rauchen von Cannabis sollte wegen der zahlreichen toxischen Bestandteile des Cannabisrauchs nicht gegeben werden. Im Übrigen wird auf die Praxisinformationen der KBV hingewiesen (<http://www.kbv.de/html/cannabis-verordnen.php>).

Eine Verordnung an Kinder und Jugendliche sollte wegen der negativen Beeinflussung der zerebralen Entwicklung mit der möglichen Ausnahme spezieller Epilepsie-Syndrome unterbleiben. Von der Anwendung in der Schwangerschaft muss abgeraten werden. Die potentiell eingeschränkte Fahrtüchtigkeit muss thematisiert werden.

Dr. med. Rainer Burkhardt,  
Oldenburg (Oldb)

## Literaturangaben

1. Grotenhermen, F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 42, 327–360 (2003).
2. Balter, R. E. & Haney, M. The synthetic analog of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC): Nabilone. *Pharmacology and clinical application*. In: V. R. Preedy (ed). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. 821–827 (2017).
3. Anonymous. Nabilon (Canemes) gegen Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie. *Arzneitelegamm* 48, 42–43 (2017).
4. Lu, D. & Potter, D. E. Cannabinoids and the cannabinoid receptors: An overview. In: V. R. Preedy (ed). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. 553–563 (2017).
5. Lu, H.-C. & Mackie, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 79, 516–525 (2016).
6. Tsuboi, K., Uyama, T., Okamoto, Y. & Ueda, N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm Regen* 38, 28 (2018).
7. Pertwee, R. G. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev* 62, 588–631 (2010).
8. Fraguas-Sánchez, A. I. & Torres-Suárez, A. I. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs* 78, 1665–1703 (2018).
9. Morales, P., Hurst, D. & Reggio, P. Molecular targets of the phytocannabinoids: a complex picture. *Prog Chem Org Nat Prod* 103, 103–131 (2017).
10. Correa, F., Wolfson, M. L., Valchi, P., Aisemberg, J. & Franchi, A. M. Endocannabinoid system and pregnancy. *Reproduction* 152, R191–R200 (2016).
11. Volkow, N., Compton, W. & Wargo, E. The risks of marijuana use during pregnancy. *JAMA* 317, 129–130 (2017).
12. Wei, D., Allsop, S., Tye, K. & Piomelli, D. Endocannabinoid signaling in the control of social behavior. *Trends Neurosci* 40, 385–396 (2017).
13. Boekholdt, S. M. & Peters, R. J. Rimonabant: obituary for a wonder drug. *Lancet* 376, 489–490 (2010).
14. Kerbrat, A. et al. Acute neurologic disorder from an inhibitor of fatty acid amide hydrolase. *N Engl J Med* 375, 1717–1725 (2016).
15. Klumpers, L. E. & Thacker, D. L. A brief background on cannabis: from plant to medical indications. *J AOAC Int* 102, 412–420 (2019).
16. Bloomfield, M. A. P., Ashok, A. H., Volkow, N. D. & Howes, O. D. The effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature* 539, 369–377 (2016).
17. Hoch, E. et al. Risiken bei nichtmedizinischem Gebrauch von Cannabis. *Dtsch Arztebl Int* 112, 271–278 (2015).
18. Arellano, A., Papaseit, E., Romaguera, A., Torrens, M. & Farré, M. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 16, 554–566 (2017).
19. Lucas, C. J., Galettis, P. & Schneider, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 84, 2477–2482 (2018).
20. Grotenhermen, F. & Müller-Vahl, K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Dtsch Arztebl Int* 109, 495–501 (2012).
21. Häuser, W., Fitzcharles, M., Radbruch, L. & Petzke, F. Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien. *Dtsch Arztebl Int* 114, 627–634 (2017).
22. Casarett, D. The achilles heel of medical cannabis research—inadequate blinding of placebo-controlled trials. *JAMA Intern Med* 178, 9–10 (2018).
23. Markovà, J. et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci* (2018). doi:10.1080/00207454.2018.1481066
24. Novotna, A. 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* 18, 1122–1131 (2011).
25. Amato, L. et al. Revisione sistematica sull'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis per i pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie. *Epidemiol Prev* 41, 279–293 (2017).
26. Torres-Moreno, M., Papaseit, E., Torrens, M. & Farré, M. Assessment of efficacy and tolerability of medicinal cannabinoids in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 1, e183485 (2018).
27. Hoch, E. & Schneider, M. Cannabis: Potential und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis) – Kurzbericht. (2017).at <<http://daebl.de/FU56>>
28. Smith, L., Azariah, F., Lavender, V., Stoner, N. & Bettiol, S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 11, CD009464 (2015).
29. Garcia, J. M. & Shamlivan, T. A. Cannabinoids in Patients with Nausea and Vomiting Associated with Malignancy and Its Treatments. *Am J Med* 131, 755 – 759.e2 (2018).
30. Duran, M. et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 70, 656–663 (2010).



31. Meiri, E. 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* 23, 533–543 (2007).
32. 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* 30, 14–24 (2016).
33. Schmidt-Wolf, G. & Cremer-Schaeffer, P. Begleithebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland—Zwischenauswertung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62, 845–854 (2019).
34. Häuser, W. & Petzke, F. Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62, 836–844 (2019).
35. Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F. & Häuser, W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD012182 (2018).
36. Schlereth, T. & Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. (2019).at <<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-114.html>>
37. Nugent, S. et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: A systematic review. *Ann Intern Med* 167, 319–331 (2017).
38. Zajicek, J. et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 362, 1517–1526 (2003).
39. Yadav, V. et al. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *Neurology* 82, 1083–1092 (2014).
40. Meng, H., Johnston, B., Englesakis, M., Moulin, D. E. & Bhatia, A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 125, 1638–1652 (2017).
41. Hill, K. P., Palastro, M. D., Johnson, B. & Ditre, J. W. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis Cannabinoid Res* 2, 96–104 (2017).
42. Stockings, E. et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 159, 1932–1954 (2018).
43. Tapley, P. & Kellett, S. Cannabis-based medicines and the perioperative physician. *Perioper Med (Lond)* 8, 19 (2019).
44. De Vita, M. J., Moskal, D., Maisto, S. A. & Ansell, E. B. Association of Cannabinoid Administration With Experimental Pain in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 75, 1118–1127 (2018).
45. Fitzcharles, M.-A. et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care & Res* 68, 681–688 (2016).
46. Blake, D. R., Robson, P., Ho, M., Jubb, R. W. & McCabe, C. S. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 45, 50–52 (2006).
47. Ware, M. A., Fitzcharles, M.-A., Joseph, L. & Shir, Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 110, 604–610 (2010).
48. Huggins, J., Smart, T., Langman, S., Taylor, L. & Young, T. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain* 153, 1837–1846 (2012).
49. Häuser, W., Welsch, P., Klose, P., Radbruch, L. & Fitzcharles, M.-A. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain. *Schmerz* 33, 424–436 (2019).
50. Chapman, E. J. et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Pall Med* (2020). doi:10.1177/0269216319896955
51. Lutge, E., Gray, A. & Siegfried, N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD005175 (2013).
52. Beal, J. E. et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 10, 89–97 (1995).
53. Haney, M. et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45, 545–554 (2007).
54. Struwe, M. et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 27, 827–831 (1993).
55. Abrams, D. et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 139, 258–266 (2003).
56. Mücke, M. et al. Cannabinoide in der palliativen Versorgung. *Schmerz* 30, 25–36 (2016).

57. Strasser, F. 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* 24, 3394–3400 (2006).
58. Jatoi, A. et al. Dronabinol Versus Megestrol Acetate Versus Combination Therapy for Cancer-Associated Anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 20, 567–573 (2002).
59. Volicer, L., Stelly, M., Morris, J., McLaughlin, J. & Volicer, B. J. Effects of Dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 12, 913–919 (1997).
60. Whiting, P. et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313, 2456–2473 (2015).
61. Fabre, L. F. & McLendon, D. The Efficacy and Safety of Nabilone (A Synthetic Cannabinoid) in the Treatment of Anxiety. *J Clin Pharmacol* 21, 377S–382S (1981).
62. Bergamaschi, M. M. et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219–1226 (2011).
63. O'Neil, M. et al. Benefits and harms of plant-based cannabis for posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Ann Intern Med* 167, 332–340 (2017).
64. Wilkinson, S. T., Radhakrishnan, R. & D'Souza, D. C. A Systematic Review of the Evidence for Medical Marijuana in Psychiatric Indications (CME Article). *J Clin Psychiatry* 77, 1050–1064 (2016).
65. O'Connell, B. K., Gloss, D. & Devinsky, O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* 70, 341–348 (2017).
66. Devinsky, O. et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 376, 2011–2020 (2017).
67. Devinsky, O. et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 378, 1888–1897 (2018).
68. Thiele, E. A. et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 391, 1085–1096 (2018).
69. Holtkamp, M. & Hamerle, M. Cannabis use in epilepsy – risks and benefits. In: V. R. Preedy (ed). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. 431–438 (2017).
70. Müller-Vahl, K., Schneider, U. & Koblenz, A. et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 35, 57–61 (2002).
71. Müller-Vahl, K., Schneider, U. & Prevedel, H. et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 64, 459–465 (2003).
72. Naftali, T. et al. Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11, 1276 – 1280.e1 (2013).
73. Naftali, T. et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci* 62, 1615–1620 (2017).
74. Kafil, T., Nguyen, T., MacDonald, J. & Chande, N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 11, CD012853 (2018).
75. Kafil, T. S., Nguyen, T. M., MacDonald, J. K. & Chande, N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Datab Syst Rev* 11, CD012954 (2018).
76. Sciences, National Academies of , Engineering, and Medicine (US); The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. (2017). doi:10.17226/24625
77. Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M. & Weiss, S. R. B. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med* 370, 2219–2227 (2014).
78. Bonnet, U., Specka, M. & Scherbaum, N. Häufiger Konsum von nicht-medizinischem Cannabis. Gesundheitliche Folgen und Wirkung der Entzugsbehandlung. *Dtsch Med Wochenschr* 141, 126–131 (2016).
79. Hill, M. G. & Reed, K. L. Marijuana and breastfeeding. In: V. R. Preedy (ed). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. 527–532 (2017).
80. WHO. The health and social effects of nonmedical cannabis use. (2016). at <[http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/cannabis/en/)>
81. Wang, T., Collet, J.-P., Shapiro, S. & Ware, M. A. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 178, 1669–1678 (2008).
82. Solimini, R., Rotolo, M., Pichini, S. & Pacifici, R. Neurological disorders in medical use of cannabis: an update. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 16, 527–533 (2017).
83. Minerbi, A., Häuser, W. & Fitzcharles, M.-A. Medical Cannabis for Older Patients. *Drugs Aging* 36, 39–51 (2019).
84. Kreuter, M. et al. Cannabis – Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). *Pneumologie* 70, 87–97 (2016).
85. Menahem, S. Cardiovascular effects of cannabis usage. In: V. R. Preedy (ed). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. 481–485 (2017).
86. Jouanjus, E., Raymond, V., Lapeyre-Mestre, M. & Wolff, V. What is the current knowledge about the cardiovascular risk for users of cannabis-based products? a systematic review. *Curr Atheroscl Rep* 19, 26 (2017).

87. Pacher, P., Steffens, S., Haskó, G., Schindler, T. H. & Kunos, G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol* 15, 151–166 (2018).
88. Glantz, S., Halpern-Felsher, B. & Springer, M. Marijuana, secondhand smoke, and social acceptability. *JAMA Intern Med* 178, 13–14 (2018).
89. Allen, J. H., Moore, G. M. de, Heddle, R. & Twartz, J. C. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* 53, 1566–1570 (2004).
90. Bonnet, U. Cannabis hyperemesis syndrome. In: V. R. Preedy (ed). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. 466–470 (2017).
91. Sorensen, C. J., DeSanto, K., Borgelt, L., Phillips, K. T. & Monte, A. A. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol* 13, 71–87 (2017).
92. Venkatesan, T. et al. Role of chronic cannabis use: Cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 31, e13606 (2019).