

ÜBERSICHTSARBEIT

Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden

Franjo Grotenhermen, Kirsten Müller-Vahl

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Seit der Entdeckung des endogenen Cannabinoid-Rezeptorsystems vor etwa 20 Jahren werden Medikamente auf Cannabisbasis intensiv erforscht. Im Jahr 2011 wurde in Deutschland erstmals ein Cannabisextrakt arzneimittelrechtlich zugelassen.

Methode: Selektive Literaturrecherche

Ergebnisse: Die klinischen Wirkungen von Cannabismedikamenten sind in der Mehrzahl auf eine Aktivierung von endogenen Cannabinoid-CB1- und CB2-Rezeptoren zurückzuführen. Seit 1975 wurden mehr als 100 kontrollierte klinische Studien mit Cannabinoiden oder Ganzpflanz Zubereitungen bei unterschiedlichen Indikationen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien führten in zahlreichen Ländern zur Zulassung von Medikamenten auf Cannabisbasis (Dronabinol, Nabilon und einem Cannabisextrakt [THC : CBD = 1 : 1]). In Deutschland ist dieser Cannabisextrakt seit 2011 für die Behandlung der mittelschweren oder schweren therapieresistenten Spastik bei multipler Sklerose zugelassen. Eine „off-label“-Behandlung erfolgt derzeit am häufigsten bei Appetitlosigkeit, Übelkeit und neuropathischen Schmerzen. Alternativ können Patienten bei der Bundesopiumstelle eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Medizinal-Cannabisblüten im Rahmen einer ärztlich überwachten Selbsttherapie beantragen. Die häufigsten Nebenwirkungen von Cannabinoiden sind Müdigkeit und Schwindel (> 1/10), psychische Effekte und Mundtrockenheit. Gegenüber diesen Nebenwirkungen entwickelt sich fast immer innerhalb kurzer Zeit eine Toleranz. Entzugssymptome stellen im therapeutischen Kontext kaum jemals ein Problem dar.

Schlussfolgerungen: Es gilt heute als erwiesen, dass Cannabinode bei verschiedenen Erkrankungen einen therapeutischen Nutzen besitzen.

► Zitierweise

Grotenhermen F, Müller-Vahl K: The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids.

Dtsch Arztebl Int 2012; 109(29–30):495–501.

DOI: 10.3238/arztebl.2012.0495

nova-Institut GmbH, Chemiepark Knapsack, Hürth: Dr. med. Grotenhermen
Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover: Prof. Dr. med. Müller-Vahl

Die Erkenntnisse zum therapeutischen Potenzial von Cannabisprodukten wurden in den vergangenen Jahren durch eine große Zahl klinischer Studien erheblich verbessert (1–5). Bereits im Oktober 2008 erklärten daher die Bundesärztekammer, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft anlässlich einer Anhörung im Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestags: „Der Nutzen einer Therapie mit Cannabinoiden ist für einige medizinische Indikationen durch kontrollierte Studien dargestellt worden, in denen überwiegend standardisierte und/oder synthetische Cannabinoidpräparate verwendet wurden. Der Einsatz dieser Präparate kann demnach bei Patienten, die unter einer konventionellen Behandlung keine ausreichende Linderung von Symptomen wie Spastik, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitmangel haben, sinnvoll sein“ (6). Im Jahr 2011 wurde nun erstmalig in Deutschland ein Medikament auf Cannabisbasis arzneimittelrechtlich zugelassen. Nachfolgend wird der aktuelle Kenntnisstand zum therapeutischen Nutzen von Cannabismedikamenten dargestellt.

Methode

Diese Übersicht basiert auf einer Recherche in der medizinischen Datenbank PubMed (Januar 2000 bis Dezember 2011) mit den Stichworten „cannabi* or marijuana or THC or endocannabinoid“. Zudem wurden Übersichten aus Standardwerken (1–5) sowie die Studiendatenbank der IACM (International Association for Cannabinoid Medicines) ausgewertet. Bei der Darstellung des therapeutischen Potenzials wurden ausschließlich Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigt.

Geschichte

Seit Jahrhunderten werden in vielen Kulturen Medikamente auf Cannabisbasis zu therapeutischen Zwecken eingesetzt (7). In Europa wurden sie Ende des 19. Jahrhunderts zur Behandlung von Schmerzen, Spasmen, Asthma, Schlafstörungen, Depression und Appetitlosigkeit verwendet. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verloren diese Medikamente nahezu vollständig an Bedeutung, auch weil es lange Zeit nicht gelang, die chemische Struktur der Inhaltsstoffe der Cannabispflanze (*Cannabis sativa L.*) zu ermitteln. Erst 1964 konnte (-)-trans-Delta-9-Tetrahydro-

KASTEN 1

Definitionen und Medikamente

- **THC** ist die Abkürzung für Tetrahydrocannabinol. Mit THC ist – wenn nicht anders kenntlich gemacht – das in der Hanfpflanze (*Cannabis sativa* L.) vorkommende natürliche (-)-trans-Isomer des Delta-9-Tetrahydrocannabinol gemeint. Es ist für die meisten pharmakologischen Wirkungen, darunter die psychischen Effekte der Pflanze, verantwortlich.
- **Dronabinol** ist der Internationale Freiname (INN) für (-)-trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol und wird synonym mit der Bezeichnung THC gebraucht. Dronabinol ist in Deutschland in der Anlage III BtMG eingestuft und mittels BtM-Rezept als Fertigarzneimittel oder als Rezepturarzneimittel verschreibungsfähig. Das kapsulierte Fertigarzneimittel ist in Dosen zu 2,5 mg, 5 und 10 mg verfügbar. Es ist in den USA für die Behandlung der Übelkeit bei Krebschemotherapie sowie bei Appetitlosigkeit bei Gewichtsverlust von Aids-Patienten arzneimittelrechtlich zugelassen.
- **CBD** oder Cannabidiol ist das wichtigste nicht psychotrope Cannabinoid der Hanfpflanze. Es ist kein Cannabinoidrezeptoragonist.
- **Nabilon** ist ein synthetischer THC-Abkömmling. Es ist in Großbritannien für die Behandlung der Übelkeit bei Krebschemotherapie zugelassen. 1 mg Nabilon wirkt etwa so stark wie 7–8 mg Dronabinol.
- **Cannabisextrakt** Nabiximols. In 2011 wurde ein alkoholischer Cannabisextrakt zugelassen, der auf Dronabinol und CBD im Verhältnis 1 : 1 standardisiert ist und mit einer Dosierpumpe in den Mund gesprüht wird. Es ist das bisher einzige in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassene Medikament auf Cannabinoid-Basis (zur Behandlung der Spastik bei MS). Ein Hub enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD.

cannabinol (THC, Dronabinol), der wichtigste Inhaltsstoff von Cannabis, stereochemisch definiert werden (8). Dies und nachfolgend die Entdeckung eines körpereigenen Cannabinoidsystems mit spezifischen Rezeptoren und endogenen Liganden war der Beginn intensiver Forschungen zur Funktion des Endocannabinoidsystems und der klinischen Bedeutung von Medikamenten auf Cannabisbasis.

Cannabinoidrezeptoren und Endocannabinoide

Bis heute wurden zwei endogene Cannabinoidrezeptoren identifiziert. Im Jahre 1990 wurde der (überwiegend zentral gelegene) CB₁-Rezeptor geklont,

drei Jahre später der (überwiegend peripher lokalisierte und vor allem von Zellen des Immunsystems exprimierte) CB₂-Rezeptor (9). CB₁-Rezeptoren wurden mittlerweile nicht nur im ZNS, sondern auch in vielen peripheren Organen und Geweben nachgewiesen, etwa in Immunzellen, Milz, Nebennieren, sympathischen Ganglien, Pankreas, Haut, Herz, Blutgefäßen, Lunge und in Teilen des Urogenital- und des Magendarmtrakts. Nur die Aktivierung des CB₁-Rezeptors – nicht aber die des CB₂-Rezeptors – führt zu den bekannten psychotropen Wirkungen. Im Jahre 1992 gelang der Nachweis endogener Cannabinoidrezeptor-Agonisten. Die beiden wichtigsten Endocannabinoide sind Anandamid (Arachidonoyl ethanolamid) und 2-Arachidonoylglycerol (10). Seit der Entdeckung dieses komplexen endogenen Cannabinoid-Rezeptorsystems gilt es als erwiesen, dass Cannabinoide zahlreiche physiologische Wirkungen besitzen.

Im zentralen und im peripheren Nervensystem besteht eine vielfältige Wechselwirkung zwischen dem CB₁-Rezeptorsystem und zahlreichen Neurotransmittern und Neuromodulatoren (10). So führt die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren zu einer retrograden Hemmung der neuronalen Freisetzung von Acetylcholin, Dopamin, GABA, Histamin, Serotonin, Glutamat, Cholezystokinin, D-Aspartat, Glyzin und Noradrenalin. Der CB₁-Rezeptor ist der im ZNS am weitesten verbreitete G-Protein-gekoppelte Rezeptor. Diese komplexen Interaktionen erklären nicht nur die Vielzahl der physiologischen Wirkungen der Endocannabinoide, sondern auch die pharmakologischen Wirkungen von Cannabiszubereitungen.

Pharmakologie von Cannabis und Cannabinoiden

Cannabis enthält neben THC, dem am stärksten psychotrop wirksamen Inhaltsstoff, eine große Zahl weiterer Cannabinoide und Pflanzenstoffe (11). Die meisten Wirkungen von Cannabiszubereitungen beruhen auf der agonistischen Wirkung von THC an den verschiedenen Cannabinoidrezeptoren (12). Einzelne Effekte sind aber auch auf eine Wirkung an anderen Rezeptorensystemen zurückzuführen. So wird beispielsweise angenommen, dass die Verminderung von Übelkeit und Erbrechen zum Teil durch eine antagonistische Wirkung am serotonergen 5-Hydroxytryptamin (HT)₃-Rezeptor hervorgerufen wird.

Manche Effekte von Cannabiszubereitungen werden durch die Wirkungen anderer Cannabinoide als THC verursacht. So hat beispielsweise CBD – das Cannabinoid, das in vielen Cannabisarten nach THC in der höchsten Konzentration vorkommt – antiemetische, neuroprotektive und antiinflammatorische Eigenschaften. Zu seinen komplexen Wirkmechanismen zählen eine antagonistische Wirkung am CB₁-Rezeptor, eine Stimulation des Vanilloid-1-Rezeptors, eine Hemmung der Hydrolyse von Anandamid (10) und eine Aktivierung des Zellkernrezeptors PPAR-Gamma (13).

TABELLE

Übersicht über kontrollierte Studien mit Cannabismedikamenten in etablierten Indikationen*¹

Indikation	Anzahl randomisierter kontrollierter Studien (zum Teil dreiarmlig)	Positivstudien	Negativstudien
Spastik	N = 12 (Dronabinol: [e1, e2, e4–e6]; Cannabis: [e1–e3, e6–e12]) bei multipler Sklerose	N = 9 (e4–e12)	N = 3 (e1–e3)
	N = 3, (Dronabinol: [e13–e14]; Nabilon: [e15] bei Querschnittslähmung)	N = 3 (e13–e15)	–
Übelkeit und Erbrechen durch Zytostatika	N = 41, (Dronabinol: [e16–e34]; Cannabis geraucht: [e25]; Cannabisextrakt: [e35]; Nabilon: [e36–e52]; Levonantradol: [e53–e56])	N = 40	N = 1 (e18)
Appetitlosigkeit/ Gewichtsverlust	N = 7, (Dronabinol: [e59–e65]; Cannabis geraucht: [e63–e65]) bei HIV/Aids	N = 7	–
	N = 4, (Dronabinol: [e66–e68]; Cannabisextrakt: [e69]) bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen	N = 3	N = 1 (e69)
	N = 1, (Dronabinol: [e70]) bei M. Alzheimer	N = 1	–
Chronische Schmerzen	N = 14, (Dronabinol: [e71–e74]; Nabilon: [e75, e76]; Cannabisextrakt: [e73, e74, e77–e79]; gerauchter Cannabis: [e80–e83]; CT3 (ajulemische Säure): [e84]) bei neuropathischen Schmerzen oder Schmerzen bei MS	N = 12 (e71, e73–e75, e77–e84)	N = 2 (e72, e76)
	N = 12 (Dronabinol: [e85–e87, e93]; NIB: [e88]; Benzpyranoperidin: [e89]; Cannabisextrakt: [e87, e90, e94]; Nabilon: [e91, e92, e96]; Cannabis geraucht: [e95]) bei chronischen Schmerzen (Krebs, Rheuma, Fibromyalgie)	N = 11 ([e85, e86, e87] Cannabisextrakt, [e88, e90–e96])	N = 2 ([e87] Dronabinol, [e89])

*¹ Eine vollständige Liste klinischer Studien mit Cannabismedikamenten befindet sich auf der Internetseite der IACM (24).

Therapeutisches Potenzial

Cannabiszubereitungen üben eine Vielzahl therapeutischer Wirkungen aus, darunter antispastische, analgetische, antiemetische, neuroprotektive, antiinflammatorische sowie Wirkungen bei psychiatrischen Erkrankungen. Zugelassen ist in Deutschland seit 2011 allerdings ausschließlich ein Cannabisextrakt, der THC und CBD im Verhältnis 1:1 enthält, für die Behandlung der mittelschweren bis schweren, therapieresistenten Spastik bei Multipler Sklerose (MS). Im Juni 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) über die Nutzenbewertung des Cannabisextraktes in dieser Indikation beschlossen und einen „geringen Zusatznutzen“ festgestellt. Es wurde eine befristete Genehmigung bis zum Jahre 2015 erteilt.

In Deutschland und international ist dieser Cannabisextrakt unter dem Freinamen Nabiximols als Sublingualspray arzneimittelrechtlich zugelassen. Dronabinol ist in den USA bereits seit 1985 für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Zytostatikatherapie sowie seit 1992 bei Appetitlosigkeit im Rahmen einer Kachexie bei HIV/Aids zugelassen. Nabilon ist in Großbritannien ebenfalls zur Behandlung von Nebenwirkungen einer Chemotherapie bei Krebserkrankungen arzneimittelrechtlich zugelassen (Kasten 1).

Neben diesen als gesichert geltenden Indikationen gilt – trotz weltweit fehlender Zulassung – wegen der positiven Ergebnisse zahlreicher kleiner kontrollierter Studien auch die analgetische Wirkung von Cannabinoidrezeptor-Agonisten – insbesondere bei neuropathischen Schmerzen – als gut belegt. Eine Übersicht über alle vorliegenden kontrollierten Studien zu den Indikationen

Spastik, Zytostatika induzierte Übelkeit und Erbrechen, Anorexie bei HIV/Aids und chronische Schmerzen befindet sich in der *Tabelle*.

Spastik

Im Jahre 2011 wurde von Novotna et al. eine große Studie zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose publiziert, die in der Folge zur Zulassung des Extraktes in dieser Indikation in Deutschland führte (e12). Von 572 Patienten, die primär in die Studie eingeschlossen wurden, sprachen 272 Patienten (47,6 %) während einer vierwöchigen einfachblinden Behandlung auf die Therapie an (= Reduktion der Spastik um > 20 %) und nahmen anschließend an einer zwölfwöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten zweiten Studienphase teil (enriched-design). Im Vergleich zu Placebo verbesserte der Cannabisextrakt Spastik, Spasmenhäufigkeit und Schlafqualität signifikant (*Tabelle*).

Zytostatika induzierte Übelkeit und Erbrechen

Eine Vielzahl von Studien, die mehrheitlich bereits in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts durchgeführt wurde, belegt, dass Cannabinoide in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie ebenso oder sogar etwas stärker wirksam sind als damals gebräuchliche Antiemetika (zum Beispiel Phenothiazine wie Prochlorperazin und Dopaminantagonisten wie Metoclopramid) (e16–e56) (*Tabelle*). Zudem liegen Hinweise vor, dass niedrigdosiertes Dronabinol (2 × 2,5 mg) eine additive Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit modernen Antiemetika aufweist (e34). In der

KASTEN 2

Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

- **Kontraindikationen bestehen bei:**
 - Überempfindlichkeit gegen einzelne Bestandteile der Präparate
 - schweren Persönlichkeitsstörungen und psychotischen Erkrankungen

- **strenge Indikationsstellung bei:**
 - Schwangerschaft und stillenden Müttern wegen möglicher Entwicklungsstörungen des Kindes
 - Kindern und Jugendlichen (vor der Pubertät). Der zugelassene Cannabisextrakt wird vom Hersteller zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht ausreichend Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit vorliegen.
 - älteren Menschen, da eine größere Anfälligkeit für zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen besteht
 - schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Hepatitis C
 - Suchterkrankungen

Therapie der verzögert eintretenden Übelkeit (2–5 Tage nach Zytostatikagabe) war Dronabinol ebenso wirksam wie das Antiemetikum Ondansetron (e34). Insgesamt gelten Cannabinoide heute als Reservemedikamente bei Zytostatika induzierter Übelkeit und Erbrechen (e57, e58).

Anorexie und Kachexie bei HIV/Aids

Alle bisher veröffentlichten Studien (n = 7) haben eine positive Wirkung von Dronabinol und gerauchtem Cannabis in der Therapie der Appetitlosigkeit bei HIV-Patienten gezeigt (e59, e65) (Tabelle). In einer sechswöchigen doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie mit 139 Patienten war Dronabinol Placebo signifikant überlegen: Während das Körpergewicht unter Dronabinol (2 × 2,5 mg) konstant blieb, nahmen Patienten in der Placebogruppe im Mittel 0,4 kg ab (e60). In einer dreiarmligen Studie war niedrigdosiertes Dronabinol (2 × 2,5 mg) hochdosiertem Megestrolazetat (750 mg) unterlegen (e61). Auch bei Patienten mit Tumorerkrankungen (e66–e69) und M. Alzheimer waren Cannabinoide in der Behandlung von Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust wirksam (e70).

Chronische Schmerzen

Cannabinoide sind vor allem bei (chronischen) neuropathischen Schmerzen und Schmerzen bei MS wirksam (e71–e84) (Tabelle), hingegen schlecht

oder unwirksam bei akuten Schmerzen (e97–e104). In einer Parallelgruppenstudie mit gerauchtem Cannabis bei 50 Patienten mit HIV-assoziierten neuropathischen Schmerzen reduzierte Cannabis die Schmerzen im Mittel um 34 % (versus 17 % unter Placebo). In der Cannabisgruppe trat bei 52 % eine Schmerzreduzierung > 30 % (24 % in der Placebogruppe) ein (e80). In einer kreuzkontrollierten Studie (n = 24) reduzierte Dronabinol (bis 10 mg/d) MS-bedingte Schmerzen im Mittel um 3 Punkte (Skala von 0–10), verglichen mit 0 Punkten unter Placebo (e71). Kleine kontrollierte Studien ergaben Hinweise darauf, dass Cannabinoide auch bei chronischen Schmerzen anderer Ursachen (Tumorschmerz, Rheuma, Fibromyalgie) wirksam sind (e85–e96).

Weitere Indikationen

Darüber hinaus liegen kleine randomisierte, kontrollierte Studien mit positiven Ergebnissen unter anderem zu folgenden Erkrankungen und Symptomen vor:

- Harnblasendysfunktion bei MS (e105–e107)
- Tics beim Tourette-Syndrom (e108, e109) und
- levodopainduzierte Dyskinesien bei M. Parkinson (e110).

Für zahlreiche weitere Erkrankungen und Symptome werden positive Wirkung von Cannabinoiden lediglich in Fallberichten und kleinen offenen unkontrollierten Studien beschrieben, so dass wegen der mangelhaften Datenlage derzeit noch keine abschließende Bewertung möglich ist.

Nebenwirkungen

Cannabis und einzelne Cannabinoidrezeptoragonisten (Dronabinol, Nabilon) weisen sehr ähnliche, wenn nicht identische Nebenwirkungen auf (14). Von Drogenkonsumenten wird Cannabis vor allem wegen seiner psychischen Eigenschaften geraucht, die bei Dosierungen oberhalb der individuell variablen psychotropen Schwelle eintreten. Diese akute psychische Wirkung wird im Allgemeinen als angenehm und entspannend empfunden. Oft geht sie mit einer Steigerung der sensorischen Wahrnehmung einher. Das gesteigerte Wohlbefinden kann allerdings auch in eine Dysphorie umschlagen. Auch Angst und Panik können auftreten. Weitere akute psychische Wirkungen von Cannabinoiden sind eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, der psychomotorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit, Störungen der Zeitwahrnehmung und Euphorie.

Nach wie vor wird kontrovers diskutiert, ob starker Cannabiskonsum langfristig Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass nur ein sehr starker Konsum – wie er zu therapeutischen Zwecken kaum je eingesetzt wird – zu irreversiblen kognitiven Einbußen führt (15–16). Hingegen gilt als gesichert, dass das Risiko bei Jugendlichen (insbesondere vor der Pubertät) deutlich erhöht ist. Daher sollte eine (Langzeit-)Behandlung mit Cannabinoiden in diesem Alter sehr sorgfältig abgewogen werden (Kasten 2).

Bei Personen mit entsprechender Vulnerabilität kann der Konsum von Cannabis eine schizophrene Psychose induzieren. Bei Jugendlichen verdoppelt sich durch den Konsum von Cannabis nach gegenwärtigem Kenntnisstand das Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie (17). Eine Psychose gilt daher als Kontraindikation für eine Behandlung mit Cannabismedikamenten, auch wenn zwei Fallberichten zufolge THC sogar in der Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie wirksam war (e111, e112).

Häufige akute körperliche Wirkungen von Cannabinoiden sind Müdigkeit, Schwindel, Tachykardie, orthostatische Hypotension, Mundtrockenheit, reduzierter Tränenfluss, Muskelrelaxation und Steigerung des Appetits. Regelmäßiger Cannabiskonsum kann kleineren epidemiologischen Studien zufolge die Entwicklung einer Leberzirrhose bei bestehender Hepatitis C beschleunigen (18). Es wurden bisher keine akuten Todesfälle beschrieben, die eindeutig allein auf den Konsum von Cannabis oder eine Behandlung mit Cannabinoiden zurückgeführt werden können. Allerdings kann sich bei entsprechender Prädisposition das Herzinfarktrisiko durch die Kreislaufwirkungen von Cannabinoiden erhöhen.

Für viele der unter Cannabinoiden eintretenden unerwünschten akuten Wirkungen – besonders Müdigkeit, Schwindel, kardiovaskuläre und psychische Effekte – entwickelt sich innerhalb von Tagen und Wochen eine Toleranz (e113–e116). Lediglich bei starkem Cannabiskonsum können nach dem abrupten Absetzen von Cannabis Entzugssymptome – die in Charakter und Intensität mit den Symptomen eines abrupten Tabakentzuges vergleichbar sind – eintreten wie innere Unruhe, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, vermehrtes Schwitzen und Appetitlosigkeit (19). Im Rahmen einer kontrollierten medizinischen Anwendung von Cannabinoiden stellen Entzugssymptome hingegen nur ausnahmsweise ein Problem dar (20). Zu Fragen der Fahrtüchtigkeit siehe *Kasten 3*.

Wechselwirkungen

Da THC vor allem in der Leber durch Zytocrom-P-450-Isoenzyme (hauptsächlich CYP2C) verstoffwechselt wird, kann es zu Interaktionen mit anderen Medikamenten kommen, die auf gleichem Wege metabolisiert werden (10). Das Rauchen von Cannabis kann den Plasmaspiegel einzelner Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin) reduzieren. Hingegen konnten weder bei Aids- noch bei Krebspatienten Änderungen der Plasmaspiegel verschiedener antiretroviraler Medikamente oder von Zytostatika durch eine zusätzliche Behandlung mit Cannabinoiden festgestellt werden (21, 22).

Interaktionen mit Cannabinoiden beruhen am häufigsten auf einer Aktivierung gleicher Effektorsysteme im Sinne einer gegenseitigen Wirkverstärkung oder –abschwächung (23). Klinisch von Bedeutung ist insbesondere eine Zunahme der Müdigkeit bei gleichzeitiger Einnahme anderer psychotrop wirksamer Substanzen (wie Alkohol und Benzodiazepine) und Wechselwirkungen mit Medikamenten, die ebenfalls auf das

KASTEN 3

Fahrtüchtigkeit und Bedienen von Maschinen

- Während der Einnahme von Cannabinoiden können die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Therapie, in der Dosisfindungsphase und bei einer späteren erneuten Dosisänderung.
- Häufig entwickelt sich bei einer konstanten Dosierung und einer Therapie über einen längeren Zeitraum eine Toleranz gegen Einschränkungen der psychomotorischen Leistungsfähigkeit, so dass eine Teilnahme am Straßenverkehr dann uneingeschränkt möglich ist (e117).
- Durch eine Behandlung mit Cannabismedikamenten kann sich – wegen der dadurch eingetretenen Symptomverbesserung – die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges (im Vergleich zur Nichtbehandlung) sogar deutlich verbessern (e118, e119).

KASTEN 4

Therapiemöglichkeiten mit Cannabis in Deutschland

- Verordnung von Dronabinol, Nabilon oder einem Cannabisextrakt auf einem Betäubungsmittelrezept durch einen Arzt
- Ein BTM-Rezept für die Verordnung von Dronabinol als Rezepturarzneimittel könnte wie folgt ausgestellt werden: „Ölige Dronabinol-Tropfen 2,5 %, 10 mL (entsprechend 250 mg Dronabinol), Dosierung einschleichend beginnend mit 2 × 3 Tropfen (2 × 2,5 mg).
- Beantragung einer Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 BtMG zur Verwendung von Cannabis bei der Bundesopiumstelle zur Anwendung im Rahmen einer medizinisch betreuten und begleiteten Selbsttherapie durch einen Patienten

KASTEN 5

Dosierung von Cannabinoiden

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

Herz-Kreislauf-System wirken (etwa Amphetamine, Atropin und Betablocker). Allerdings können additive Wirkungen auch erwünscht sein, etwa bei gleichzeitiger Behandlung mit Cannabinoiden und Antispastika, Broncholytika, Analgetika, Antiemetika und in der Glaukom-Therapie.

Praktische Hinweise zur Verwendung in Deutschland

Eine ärztlich überwachte Therapie mit Cannabis beziehungsweise einzelnen Cannabinoiden kann in Deutschland gegenwärtig auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen: Einerseits können mittels Betäubungsmittel (BTM)-Rezept der Cannabiswirkstoff Dronabinol (THC) – als Fertig- oder als Rezepturarzneimittel –, der synthetische THC-Abkömmling Nabilon und ein Cannabisextrakt (als Fertigarzneimittel in Form eines Sublingualsprays) rezeptiert werden. Andererseits kann eine medizinische Verwendung von Cannabis in Form von Cannabiskraut erfolgen. Dies bedarf allerdings einer Ausnahmegenehmigung nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) (Kästen 4, 5).

Verschreibung von Cannabismedikamenten mittels BTM-Rezept

Fertigarzneimittel mit den Wirkstoffen Nabilon und Dronabinol sind in den USA und Großbritannien sowie anderen Ländern im Verkehr und können auf Grundlage des § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz auch in Deutschland rezeptiert werden. Apotheken erhalten diese Medikamente über entsprechende Importfirmen. Die Kosten für diese Dronabinol haltigen Fertigarzneimittel sind jedoch höher als entsprechende Rezepturarzneimittel.

Zur Anfertigung eines Dronabinol haltigen Rezepturarzneimittels hat der Deutsche Apothekerverbände eine entsprechende Rezepturvorschrift herausgegeben. Ausgehend von einem in Deutschland von zwei Unternehmen hergestellten Wirkstoff können in der Apotheke eine ölige oder alkoholische Tropfenlösung oder Kapseln zubereitet werden.

Grundsätzlich können Ärzte aller Fachrichtungen – ohne besondere Zusatzqualifikation – Dronabinol (sowohl als Fertig- als auch als Rezepturarzneimittel), Nabilon und den zugelassenen Cannabisextrakt auch außerhalb der zugelassenen Indikationen (off-label) im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verordnen. Eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Medikamenten auf Cannabisbasis erfolgt derzeit am häufigsten:

- in der Palliativmedizin zur Steigerung des Appetits und Linderung von Übelkeit
- zur Behandlung chronischer Schmerzen (häufig in Kombination mit Opiaten)
- zur Behandlung von Spastik anderer Ursachen als MS (etwa bei Patienten mit Querschnittslähmung) sowie
- zur Therapie von Tics bei Patienten mit Tourette-Syndrom.

Eine solche Off-label-Behandlung mit Cannabismedikamenten wird in der täglichen Praxis allerdings dadurch erschwert, dass die gesetzlichen Krankenkassen meist eine Kostenübernahme ablehnen. Um mögliche spätere Regressforderungen zu vermeiden, sollte vor einer Verschreibung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse die Frage der Kostenübernahme geklärt werden. Eine Verordnung per Privatrezept zulasten des Patienten kann jederzeit erfolgen.

Behandlung mit Cannabis auf Grundlage einer Ausnahmeerlaubnis nach BtMG

Alternativ können Patienten bei der Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 BtMG zum Erwerb von Medizinal-Cannabisblüten zur Anwendung im Rahmen einer ärztlich begleiteten Selbsttherapie beantragen. Zur Erleichterung des Verfahrens stehen auf der Homepage des BfArM Hinweise für Patienten und Ärzte sowie alle Antragsformulare zur Verfügung. Im Antrag muss der Patient darlegen, dass andere Therapien nicht ausreichend wirksam waren und eine Behandlung mit anderen Cannabismedikamenten nicht möglich ist, etwa weil die Kosten einer Behandlung mit verschreibungsfähigen Cannabismedikamenten nicht von der Krankenkasse übernommen werden. Dem Antrag muss eine ärztliche Stellungnahme beigelegt werden. Die Kosten für diese Behandlung müssen vom Patienten getragen werden.

KERNAUSSAGEN

- Die klinische Wirkung der verschiedenen Medikamente auf Cannabisbasis beruht in erster Linie auf einer Aktivierung des endogenen Cannabinoid-Rezeptor-Systems mit überwiegend zentral gelegenen CB1- und peripher lokalisierten CB2-Rezeptoren.
- Im Jahr 2011 wurde in Deutschland ein Cannabisextrakt arzneimittelrechtlich für die Behandlung der mittelschweren bis schweren, therapieresistenten Spastik bei multipler Sklerose zugelassen.
- Eine ärztlich überwachte Therapie kann durch eine Verschreibung mittels Betäubungsmittel (BTM)-Rezept für den Cannabiswirkstoff Dronabinol (THC) – als Fertig- oder als Rezepturarzneimittel –, den synthetischen THC-Abkömmling Nabilon und einen Cannabisextrakt als Sublingualspray erfolgen.
- Alternativ können Patienten eine Ausnahmegenehmigung bei der Bundesopiumstelle für eine Behandlung mit Medizinal-Cannabisblüten beantragen.
- Etablierte Indikationen für eine Therapie mit Cannabismedikamenten sind Spastik bei multipler Sklerose, Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie, Appetitlosigkeit bei HIV/Aids und neuropathische Schmerzen.

Informationen im Internet:

Bundesopiumstelle: www.bfarm.de

Interessenkonflikt

Dr. Grotenhermen ist für die Unternehmen Bionorica Ethics und THC Pharm beratend tätig. Er ist Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e. V. (ACM) und Geschäftsführer der International Association for Cannabinoid Medicines (IACM).

Prof. Müller-Vahl erhielt Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse sowie Reise- und Übernachtungskosten von Astra-Zeneca und Lundbeck. Ebenso erhielt sie Honorare für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien und Gelder für ein von ihr initiiertes Forschungsvorhaben von Böhlinger Ingelheim.

Manuskriptdaten

eingereicht: 9. 9. 2011, revidierte Fassung angenommen: 26. 1. 2012

LITERATUR

- Grotenhermen F: Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. 2nd edition. Göttingen: Hans Huber 2004.
- Lambert DM: Cannabinoids in Nature and Medicine. Weinheim: Wiley-Vch. Verlag GmbH & Co. KGaA 2009.
- Mechoulam R: Cannabinoids as Therapeutics. Basel: Birkhäuser Verlag 2005.
- Radbruch L, Nauck F: Cannabinoide in der Medizin. Bremen: Unimed 2006.
- Guy G, Whittle BA, Robson PJ: Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids. London: Pharmaceutical Press 2004.
- Stellungnahme der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu den Anträgen der Fraktion Bündnis 90/Die Grünen „Medizinische Verwendung von Cannabis erleichtern“ vom 27. 11. 2007 und der Fraktion Die Linke „Cannabis zur medizinischen Behandlung freigeben“ vom 25.06.2008. Ausschussdrucksache 16(14)0420(9). Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit.
- Fankhauser M: Cannabis in der westlichen Medizin. In: Grotenhermen F (ed.): Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. 2nd edition. Göttingen: Hans Huber 2004; 57–71.
- Gaoni Y, Mechoulam R: Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646–7.
- Pertwee RG: Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 397–411.
- Grotenhermen F: Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4: 507–30.
- ElSohly M: Chemische Bestandteile von Cannabis. In: Grotenhermen F (ed.): Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. 2nd edition. Göttingen: Hans Huber 2004; 45–55.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al.: Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 588–631.
- O'Sullivan SE, Kendall DA: Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology* 2010; 215: 611–6.
- Grotenhermen F: The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1744–69.
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T: Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 679–89.
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL: Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59: 1337–43.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al.: Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319–28.
- Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, et al.: Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 134: 432–9.
- Vandrey RG, Budney AJ, Hughes JR, Liguori A: A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 48–54.
- Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, et al.: Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 7–14.
- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al.: The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002; 16: 543–50.
- Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al.: Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *Oncologist* 2007; 12: 291–300.
- Hollister LE: Interactions of marijuana and 9-THC with other drugs. In: Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S (eds.): Marijuana and Medicine. Totowa, NJ: Humana Press 1999: 273–7.
- IACM: Studies and case reports. Available at: www.cannabis-med.org/english/studies.htm.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Kirsten Müller-Vahl
Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
mueller-vahl.kirsten@mh-hannover.de

Zitierweise

Grotenhermen F, Müller-Vahl K: The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(29–30): 495–501.
DOI: 10.3238/arztebl.2012.0495



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2912

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden

Franjo Grotenhermen, Kirsten Müller-Vahl

eLITERATUR

- e1. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, et al.: Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58: 1404–7.
- e2. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al.: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1517–26.
- e3. Centonze D, Mori F, Koch G, et al.: Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009; 30: 531–4.
- e4. Petro DJ, Ellenberger C: Treatment of human spasticity with 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981; (Suppl 21): 413–6.
- e5. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW: Δ -9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1987; 7: 39–50.
- e6. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, et al.: Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1664–9.
- e7. Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, et al.: Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 417–24.
- e8. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C: Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10: 434–41.
- e9. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P: Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 639–45.
- e10. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group: Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurology* 2007; 14: 290–6.
- e11. Conte A, Bettolo CM, Onesti E, et al.: Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2009; 13: 472–7.
- e12. 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.
- e13. Hanigan WC, Destree R, Truong XT: The effect of D9-THC on human spasticity. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 198.
- e14. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al.: The treatment of spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 551–62.
- e15. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D: A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 703–7.
- e16. Artim R, DiBella N: Tetrahydrocannabinol (THC) plus prochlorperazine (PCZ) for refractory nausea and vomiting (NVV). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 2: 84.
- e17. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. *Ann Int Med* 1979; 91: 819–24.
- e18. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al.: A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 1981; 47: 1746–51.
- e19. Colls BM, Ferry DG, Gray AJ, Harvey VJ, McQueen EG: The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and thiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy. *N Z Med J* 1980; 91: 449–51.
- e20. Ekert H, Waters KD, Jurk KH, Mobilia J, Loughnan P: Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by Δ -9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust* 1979; 2: 657–9.
- e21. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, Rubin J, Creagan ET, O'Connell MJ: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Int Med* 1979; 91: 825–30.
- e22. Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG: Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Can Treat Rep* 1984; 68: 163–72.
- e23. Kluin-Nelemans JC, Nelemans FA, Meuwissen OJATH, Maes RAA: Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy; a double-blind crossover trial against placebo. *Vet Hum Toxicol* 1979; 21: 338–40.
- e24. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, Krasnow S, Saiers JL, Hamm J: Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Sym Manag* 1991; 6: 352–9.
- e25. Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A: Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3: 91.
- e26. Levitt M, Wilson A, Bowman D, Faiman C, Kemel S, Krepat G: Dose vs response of tetrahydrocannabinol (THC) vs prochlorperazine as chemotherapy antiemetics. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981; 22: 422.
- e27. McCabe M, Smith FP, Goldberg D, Macdonald J, Woolley PV, Warren R: Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard anti-emetic therapy. *Invest New Drugs* 1988; 6: 243–6.
- e28. Neidhart JA, Gagen MM, Wilson HE, Young DC: Comparative trial of the antiemetic effects of THC and haloperidol. *Int J Clin Pharmacol Res* 1981; 21: 38–42.
- e29. Orr LE, McKernan JF, Bloome B: Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol. Compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch Int Med* 1980; 140: 1431–33.
- e30. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE: Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized comparison of

- delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med* 1980; 302: 135–8.
- e31. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E: Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1975; 293: 795–7.
- e32. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K: Cannabis and cancer chemotherapy. A comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine. *Cancer* 1982; 50: 636–45.
- e33. Ungerleider JT, Sarna G, Fairbanks LA, Goodnight J, Andrysiak T, Jamison K: THC or compazine for the cancer chemotherapy patient – the UCLA study. Part II: patient drug preference. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 142–7.
- e34. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, et al.: Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 533–43.
- e35. Duran M, Pérez E, Abanades S, et al.: Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 656–63.
- e36. Ahmedzai S, Carlyle DL, Clader IT, Moran F: Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 1983; 48: 657–63.
- e37. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM: Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1987; 79: 946–52.
- e38. Crawford SM, Buckman R: Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatin: a double blind study. *Med Oncol Tumour Pharmacother* 1986; 3: 39–42.
- e39. Cunningham D, Bradley CJ, Forrest GJ, et al.: A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogues. *Eur J Can Clin Oncol* 1988; 24: 685–9.
- e40. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS: Nabilone: An alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child* 1986; 61: 502–5.
- e41. Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD: Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(8–9 Suppl): 64–9.
- e42. George M, Pejovic MH, Thuairé M, Kramar A, Wolff JP: Randomized comparative trial of a new anti-emetic: nabilone, in cancer patients treated with cisplatin. *Biomed Pharmacother* 1983; 37: 24–7.
- e43. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, et al.: Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979; 300: 1295–7.
- e44. Johansson R, Kilkku P, Groenroos M: A double-blind, controlled trial of nabilone vs prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy. *Can Treat Rev* 1982; 9: 25–33.
- e45. Jones SE, Durant JR, Greco FA, Robertone A: A multi-institutional phase III study of nabilone vs placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Can Treat Rev* 1982; 9: 45–8.
- e46. Levitt M: Nabilone vs placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Can Treat Rev* 1982; 9(suppl B): 49–53.
- e47. Nagy CM, Furnas BE, Einhorn LH, Bond WH: Nabilone: antiemetic crossover study in cancer chemotherapy patients. *Proc Am Soc Can Res* 1978; 19: 30.
- e48. Niederle N, Schutte J, Schmidt CG: Crossover comparison of the antiemetic efficacy of nabilone and alizapride in patients with nonseminomatous testicular cancer receiving cisplatin therapy. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 362–5.
- e49. Niiranen Aila, Mattson K: A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 336–40.
- e50. Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M: Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Can Chemother Pharmacol* 1986; 17: 285–8.
- e51. Steele N, Gralla RJ, Braun Jr DW, Young CW: Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Can Treat Rep* 1980; 64: 219–24.
- e52. Wada JK, Bogdon DL, Gunnell JC, Hum GJ, Gota CH, Rieth TE: Double-blind, randomized, crossover trial of nabilone vs. placebo in cancer chemotherapy. *Cancer Treatment Rev* 1982; 9(Suppl B): 39–44.
- e53. Citron ML, Herman TS, Vreeland F, Krasnow SH, Fossieck BE Jr: Antiemetic efficacy of levonantradol compared to delta-9-tetrahydrocannabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 109–12.
- e54. Higi M, Niederle N, Bremer K, Schmitt G, Schmidt CG, Seeber S: Levonantradol bei der Behandlung von zytostatika-bedingter Übelkeit und Erbrechen. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 1232–4.
- e55. Hutcheon AW, Palmer JB, Soukop M, et al.: A randomised multicentre single blind comparison of a cannabinoid anti-emetic (levonantradol) with ychlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy. *Eur J Can Clin Oncol* 1983; 19: 1087–90.
- e56. Stambaugh Jr JE, McAdams J, Vreeland F: Dose ranging evaluation of the antiemetic efficacy and toxicity of intramuscular levonantradol in cancer subjects with chemotherapy-induced emesis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1984; 24: 480–5.
- e57. American Society of Clinical Oncology, Kris MG, Hesketh PJ, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932–47.
- e58. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, V.3.2008. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
- e59. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al.: Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 827–31.
- e60. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al.: Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Sympt Manag* 1995; 10: 89–97.
- e61. 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. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 305–15.
- e62. Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, et al.: Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study. *Psychopharmacology* 2010; 212: 675–86.
- e63. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al.: Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 258–66.
- e64. Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW: Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology* 2005; 181: 170–8.
- e65. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, et al.: Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 545–54.
- e66. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al.: Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 567–73.
- e67. Regelson W, Butler JR, Schulz J, et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S (eds.): *Pharmacology of marijuana*. Vol 2. New York: Raven Press 1976; 763–76.
- e68. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in

- cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2086–93.
- e69. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, et al.: Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394–400.
- e70. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ: Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 913–9.
- e71. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW: Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329: 253.
- e72. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM: Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 840–8.
- e73. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J: A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17: 18–26.
- e74. Berman JS, Symonds C, Birch R: Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112: 299–306.
- e75. Wissel J, Haydn T, Müller J, et al.: Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006; 253: 1337–41.
- e76. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D: Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, cross-over, double blind study. *BMJ* 2008; 336: 199–201.
- e77. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA: Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812–9.
- e78. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D: Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007; 133: 210–20.
- e79. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S: Randomised Placebo Controlled Double Blind Clinical Trial of Cannabis Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy: Depression is a Major Confounding Factor. *Diabetes Care* 2010; 33: 128–30.
- e80. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al.: Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 515–21.
- e81. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al.: A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9: 506–21.
- e82. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al.: Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 672–80.
- e83. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al.: Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010; 182: 694–701.
- e84. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U: Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757–6.
- e85. Noyes R, Brunk SF, Baram DA, Canter A: Analgesic effects of delta-9-THC. *J Clin Pharmacol* 1975; 15: 139–43.
- e86. Noyes R, Brunk ST, Avery DH, Canter A: The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 84–9.
- e87. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD Extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 167–79.
- e88. Staquet M, Gantt C, Machin D: Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 397–401.
- e89. Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, Noyes Jr R: Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 223–7.
- e90. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS: Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 50–2.
- e91. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D: Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9: 164–73.
- e92. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y: The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 604–10.
- e93. Narang S, Gibson D, Wasan AD, et al.: Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008; 9: 254–64.
- e94. Notcutt W, Price M, Miller R, et al.: Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004; 59: 440–52.
- e95. Ware MA, Ducruet T, Robinson AR: Evaluation of herbal cannabis characteristics by medical users: a randomized trial. *Harm Reduct J* 2006; 3: 32.
- e96. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Polz W: Nutzen einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen – eine randomisierte kontrollierte Studie. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 327–35.
- e97. Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L: Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain: psychological correlates of the analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 26–33.
- e98. Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbottom DJ: Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003; 106: 169–72.
- e99. Seeling W, Kneer L, Buchele B, et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol and the opioid receptor agonist piritramide do not act synergistically in postoperative pain. *Anaesthesist* 2006; 55: 391–400.
- e100. Holdcroft A, Maze M, Dore C, Tebbs S, Thompson S: A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006; 104: 1040–6.
- e101. Beaulieu P: Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006; 53: 769–75.
- e102. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G: Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(suppl 8–9): 320–6.
- e103. Kantor TG, Hopper M: A study of levonantradol, a cannabinol derivative, for analgesia in post operative pain. *Pain* 1981; (suppl): S37.
- e104. Ostenfeld T, Price J, Albanese M, et al.: A randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin J Pain* 2011; 27: 668–76.
- e105. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J: The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 636–41.

- e106. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ: An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 425–33.
- e107. Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ: Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1349–59.
- e108. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al.: Treatment of Tourette's syndrome with Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 57–61.
- e109. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, et al.: Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 459–65.
- e110. Sieradzan KA, Fox SH, Dick J, Brotchie JM: The effects of the cannabinoid receptor agonist nabilone on L-DOPA induced dyskinesia in patients with idiopathic Parkinson's disease (PD). *Movement Disorders* 1998; 13(Suppl 2): 29.
- e111. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R: Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 255.
- e112. Schwarcz G, Karajgi B: Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1552–3.
- e113. Jones RT, Benowitz N, Bachman J: Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 282: 221–39.
- e114. Stefanis C: Biological aspects of cannabis use. *NIDA Res Monogr* 1978; 19: 149–78.
- e115. Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R: Tetrahydrocannabinol zur Therapie chronischer Schmerzen. *Schmerz* 2001; 15: 200–4.
- e116. Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, et al.: Reversible and regionally selective down regulation of brain cannabinoid CB(1) receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry* 2012; 17, 642–49.
- e117. Kurzthaler I, Bodner T, Kemmler G, et al.: The effect of nabilone on neuropsychological functions related to driving ability: an extended case series. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 291–3.
- e118. Brunnauer A, Segmiller FM, Volkamer T, Laux G, Müller N, Dehning S: Cannabinoids improve driving ability in a Tourette's patient. *Psychiatry Res* 2011; 190: 382.
- e119. Strohecker-Kuehner P, Skopp G, Mattern R: Fahrtüchtigkeit trotz (wegen) THC. *Arch Kriminol* 2007; 220: 11–9.