

Cannabinoide in der Medizin

daniel.bueche@kssg.ch

Inhalt

- Cannabinoide
- Symptomkontrolle durch Cannabinoide
 - Schmerz
 - Nausea & Erbrechen
 - Anorexie & Kachexie
 - Psychose
 - IBD
 - Tumore
 - Entzündungserkrankungen
- Cannabinoide: last hope???
- Weshalb nutzen wir die Cannabinoide so selten?

CANNABINOIDE

Endocannabinoidsystem

- Rezeptoren
 - CB1-Rezeptoren
 - CB2-Rezeptoren
 - Weitere Rezeptoren
- Endocannabinoide
 - Abkömmlinge der Arachidonsäure

Wovon sprechen wir



Currently analyzed

MONO-TERPENES	SESQUI-TERPENES	CANNABINOIDS
alpha-2-pinene	cis-bergamotene	THCV
beta-2-pinene	beta-caryophyllene (BCP)	CBD
myrcene	trans-bergamotene	CBC
alpha-phellandrene	alpha-guaiene	CBGM
delta-3-carene	aromadendrene	delta 8- THC
beta-phellanderene	alpha-humulene	THC
R-limonene	trans-beta-farnesene	CBG
cineol	gamma-selinene	CBN
cis-ocimene	delta-guaiene	
gamma-terpinene	gamma-cadinene	+ all acids forms
terpinolene	eudesma-3,7(11)-diene	
(-) linalool	gamma-elemene	
beta-fenchol	alpha-gurjunene	
cis-sabinene hydrate	trans-BCP	
camphor	BCP oxide	
borneol	guaiol	
alpha-terpineol	gamma-eudesmol	
thymoquinone	beta-eudesmol	
geraniol	alpha-bisabolol	
thymol		
carvacrol		

48

Medizinisches Cannabis

Zu phytotherapeutisch für die moderne Medizin

aber

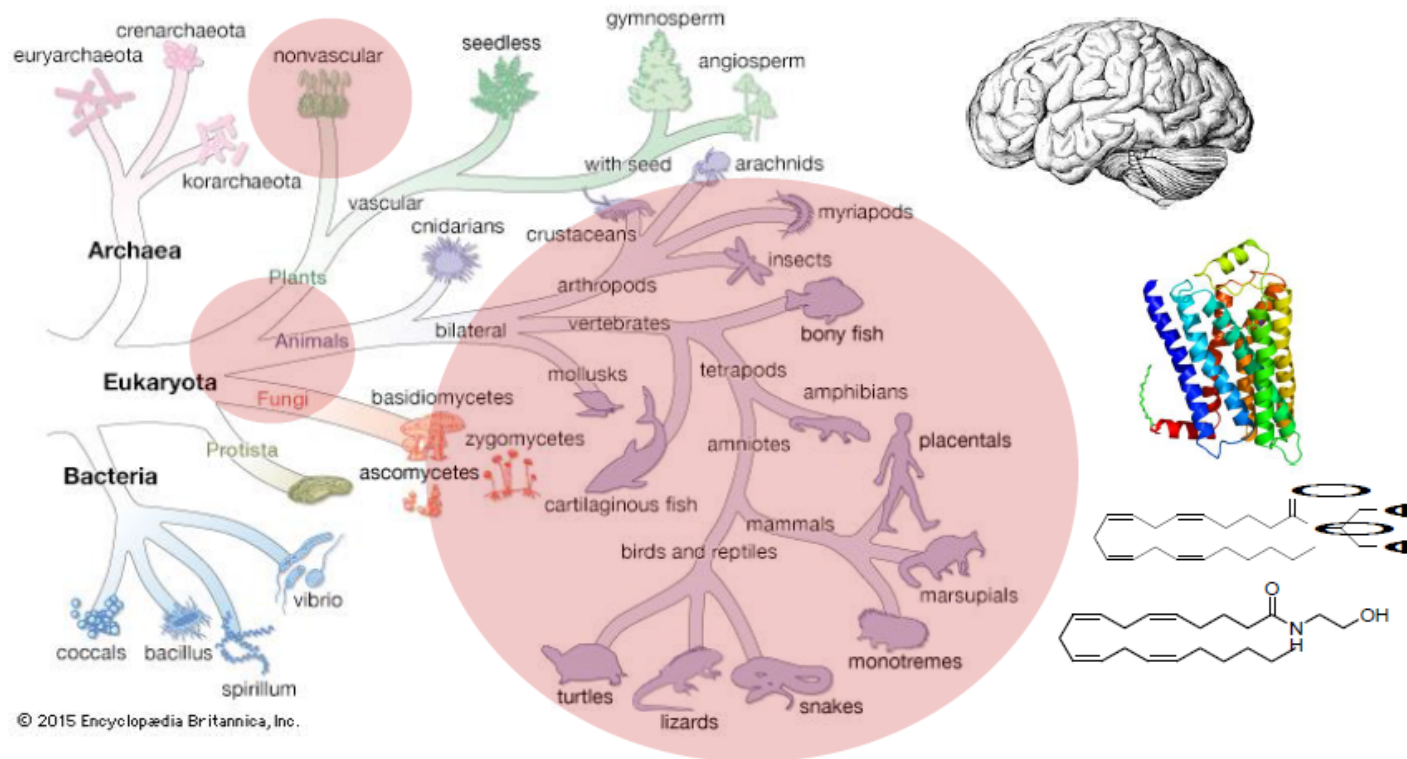
zu potent für die Komplementärmedizin!

Arno Hazekamp Bern Nov 2016

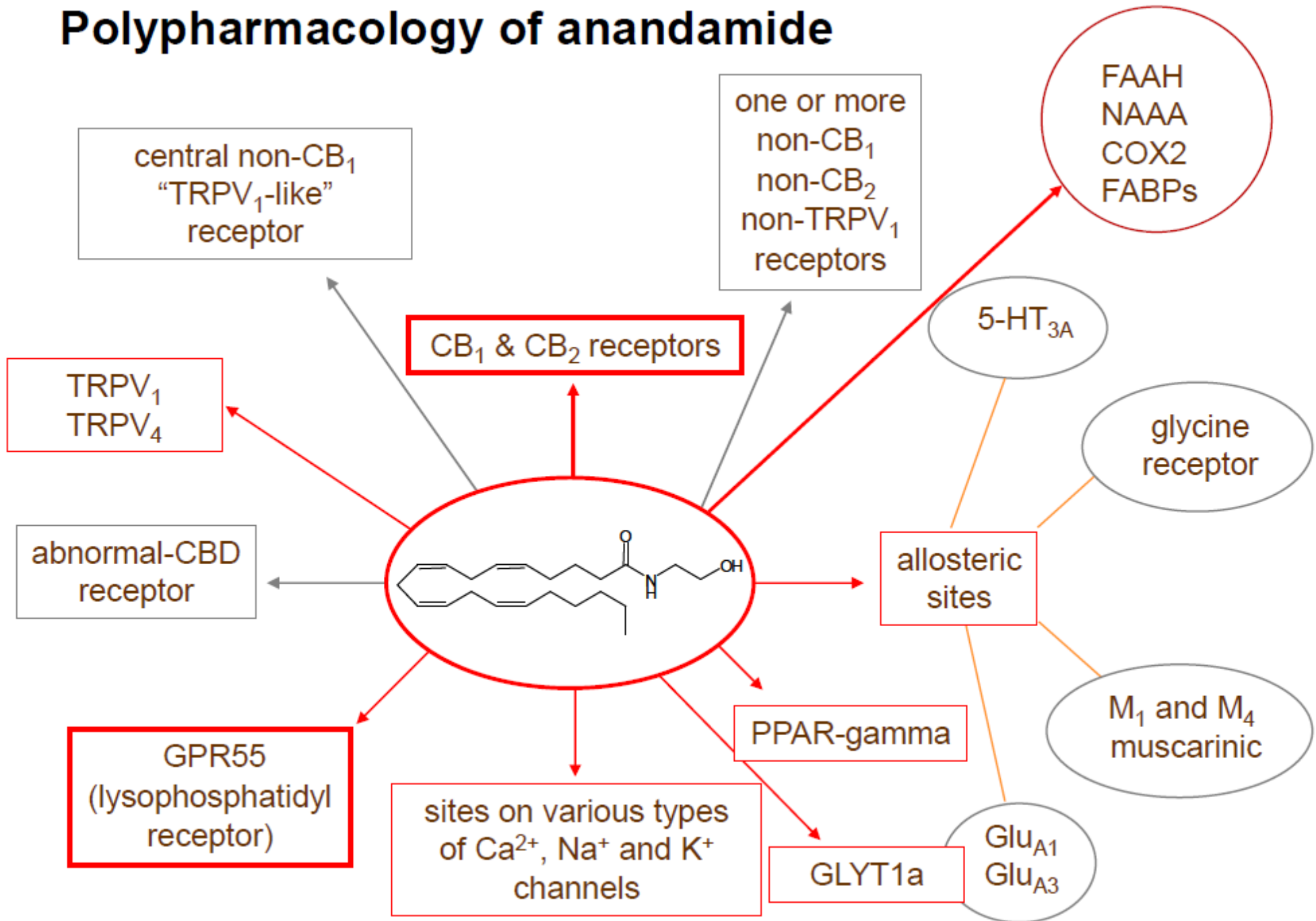
Endocannabinoid-System

übernommen von Gerts SACM-Tagung 11/2016

Endocannabinoids evolved earlier than CB receptors



Polypharmacology of anandamide



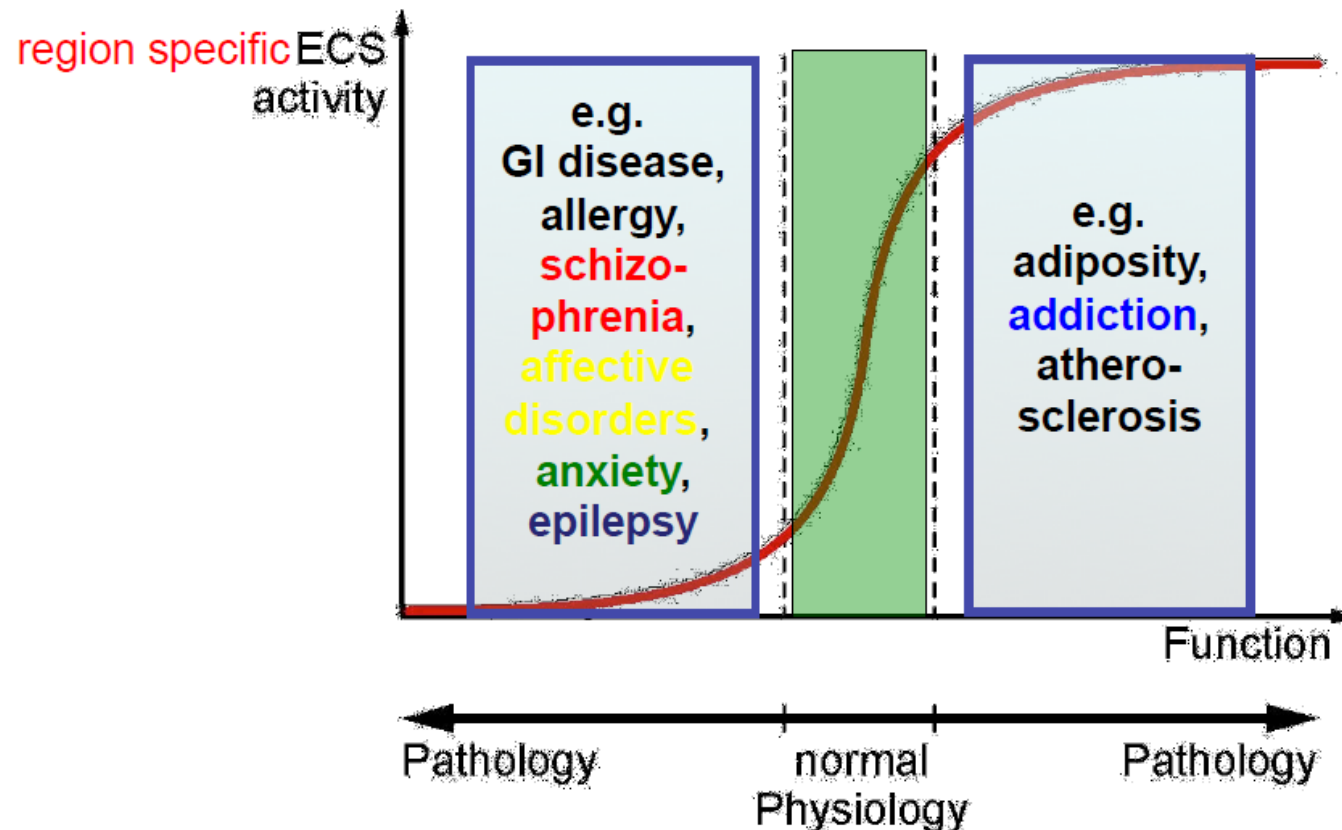
CB1-Rezeptorenverteilung im ZNS

Distribution of CB1 receptors



Die Dosis macht das Gift

Optimal activity of the endocannabinoid system for maintenance of homeostasis



SYMPTOMKONTROLLE DURCH CANNABINOIDE

SCHMERZ

Schmerz: Wissen

J Neuroimmune Pharmacol
DOI 10.1007/s11481-015-9600-6

INVITED REVIEW

Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials

M. E. Lynch^{1,3} · Mark A. Ware²

Received: 29 January 2015 / Accepted: 5 March 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract An updated systematic review of randomized controlled trials examining cannabinoids in the treatment of chronic non-cancer pain was conducted according to PRISMA guidelines for systematic reviews reporting on health care outcomes. Eleven trials published since our last review met inclusion criteria. The quality of the trials was excellent. Seven of the trials demonstrated a significant analgesic effect. Several trials also demonstrated improvement in secondary outcomes (e.g., sleep, muscle stiffness and spasticity). Ad-

Introduction

Chronic pain is a growing public health problem affecting approximately one in five people and predicted to increase to one in three over the next two decades (Blyth et al. 2001; Moulin et al. 2002; Breivik et al. 2006). The prevalence of chronic pain is likely to increase as the population ages and as medical advances continue to improve survival related to cancer, serious injury and dis-

Schmerz: Wissen

Clinical Crossroads

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

Kevin P. Hill, MD, MHS

IMPORTANCE As of March 2015, 23 states and the District of Columbia had medical marijuana laws in place. Physicians should know both the scientific rationale and the practical implications for medical marijuana laws.

OBJECTIVE To review the pharmacology, indications, and laws related to medical marijuana use.

EVIDENCE REVIEW The medical literature on medical marijuana was reviewed from 1948 to March 2015 via MEDLINE with an emphasis on 28 randomized clinical trials of cannabinoids as pharmacotherapy for indications other than those for which there are 2 US Food and Drug Administration–approved cannabinoids (dronabinol and nabilone), which include nausea and vomiting associated with chemotherapy and appetite stimulation in wasting illnesses.

FINDINGS Use of marijuana for chronic pain, neuropathic pain, and spasticity due to multiple sclerosis is supported by high-quality evidence. Six trials that included 325 patients examined chronic pain, 6 trials that included 396 patients investigated neuropathic pain, and 12 trials that included 1600 patients focused on multiple sclerosis. Several of these trials had positive results, suggesting that marijuana or cannabinoids may be efficacious for these indications.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Medical marijuana is used to treat a host of indications, a few of which have evidence to support treatment with marijuana and many that do not. Physicians should educate patients about medical marijuana to ensure that it is used appropriately and that patients will benefit from its use.

JAMA. 2015;313(24):2474-2483. doi:10.1001/jama.2015.6199

← Editorial page 2431

← Related articles page 2456 and page 2491 and JAMA Patient Page page 2508

+ Supplemental content at jama.com

+ CME Quiz at jamanetworkcme.com and CME Questions page 2489

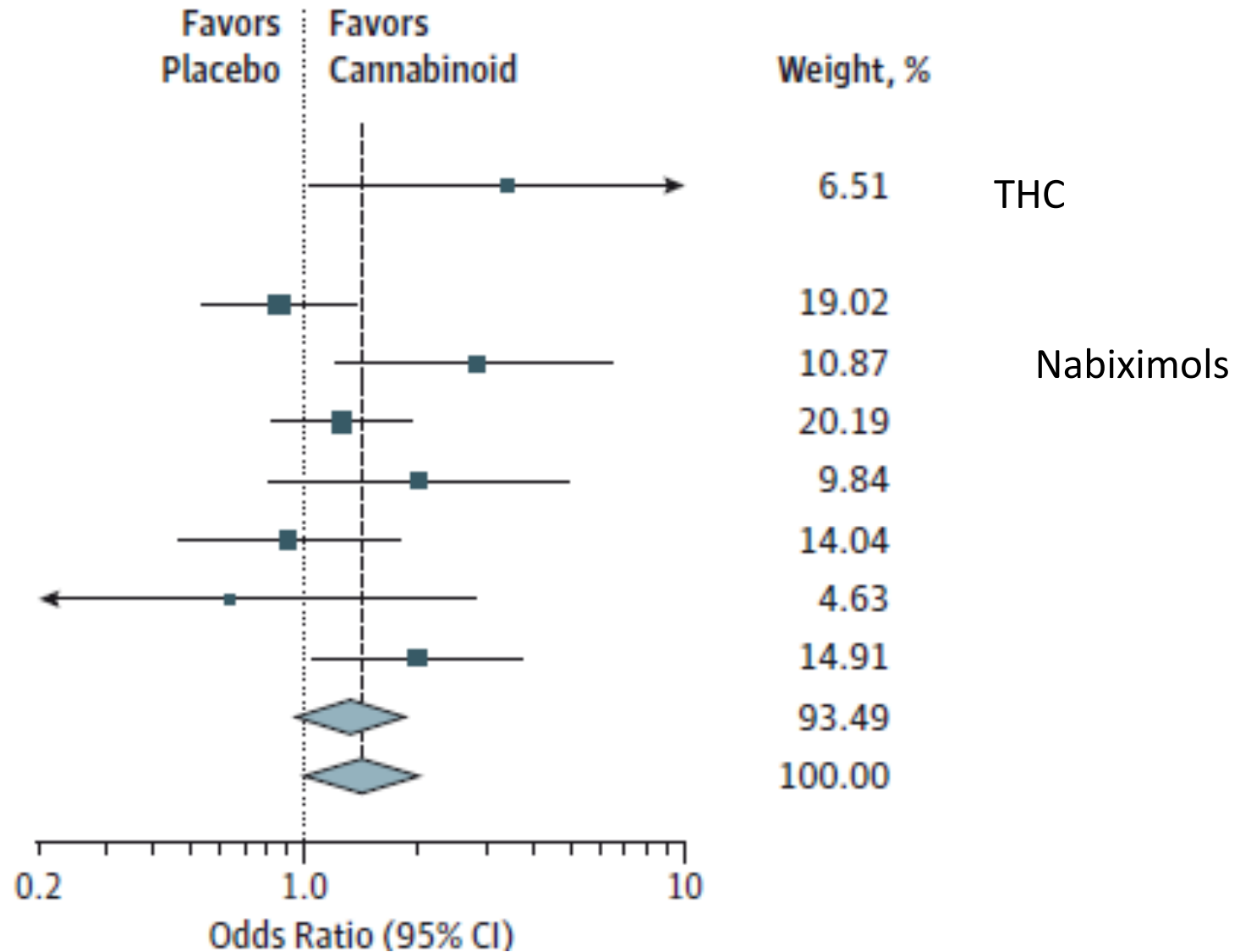
Author Affiliations: Substance Abuse Consultation Service, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Corresponding Author: Kevin P. Hill, MD, MHS, McLean Hospital, Division of Alcohol and Drug Abuse, 115 Mill St, Belmont, MA 02478 (khill@mclean.harvard.edu).

Section Editor: Edward H. Livingston, MD, Deputy Editor, JAMA.

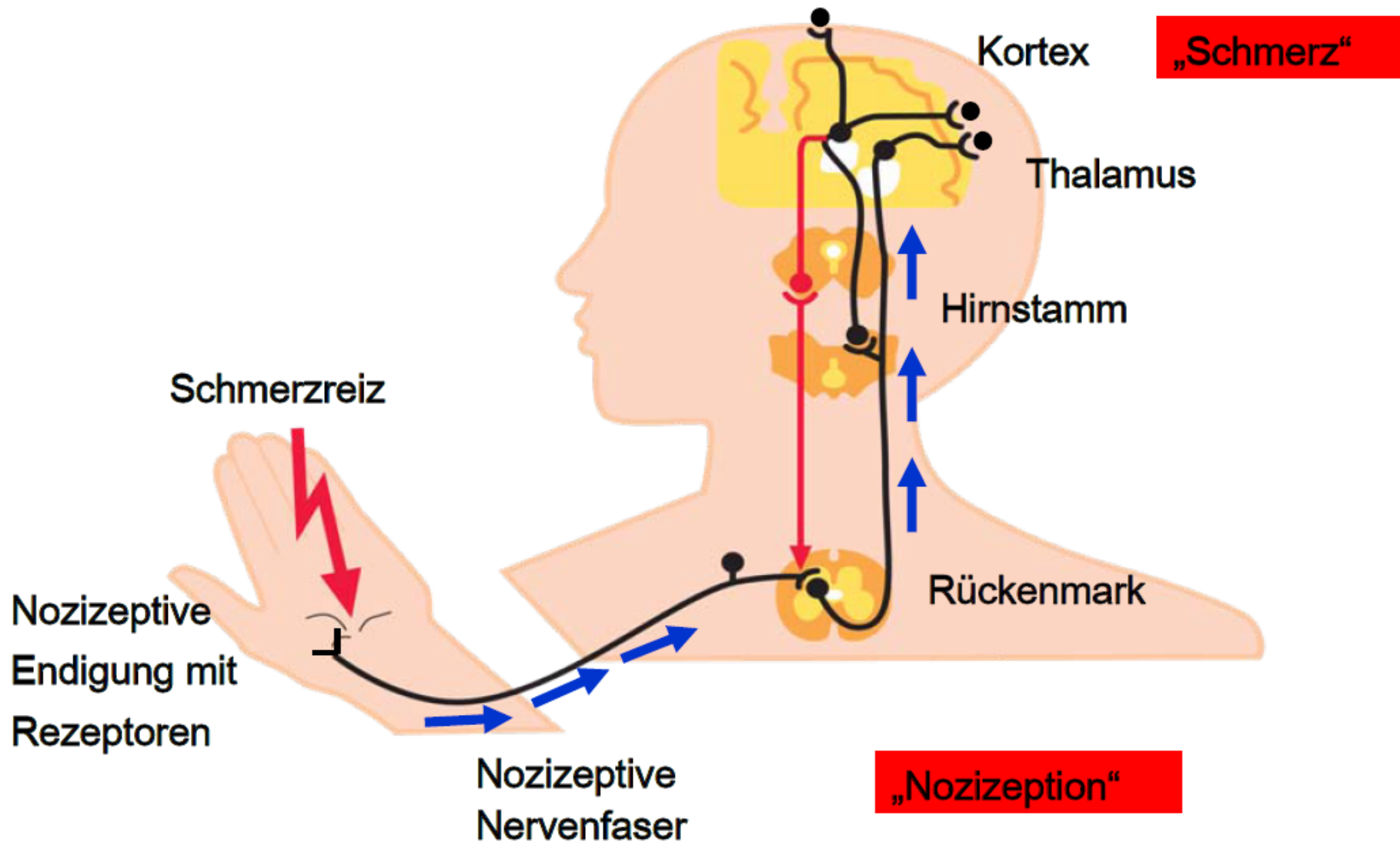
Chronischer Sz

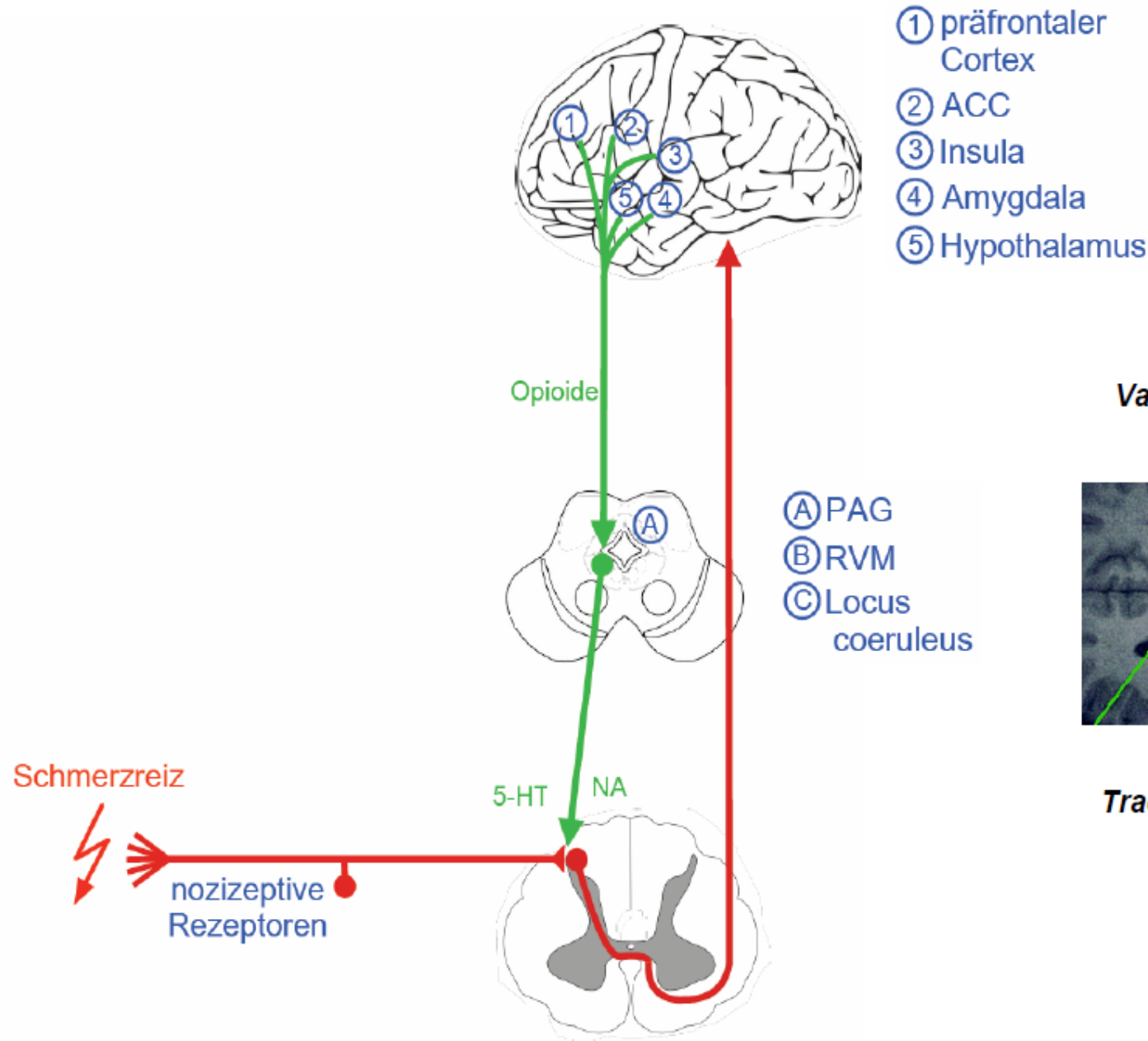
Penny F. Whiting et al. Cannabinoids for Medical Use: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-2473.



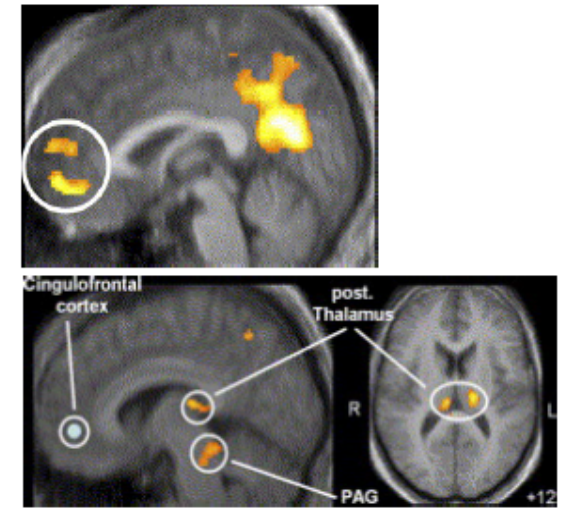
Schmerz: Pathophysiologie

Folie übernommen von Ruscheweyh ismed 2011 Handout.pdf

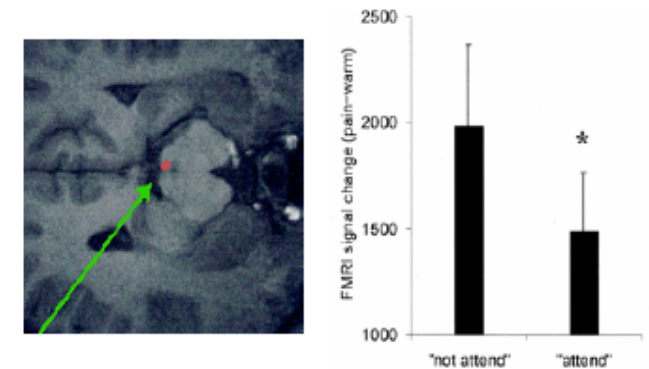




Graphik: A. Kreuzsch



Valet et al. 2004 Pain 109:399



Tracey et al. 2002 J Neurosci 22:2748

Folie übernommen von
 Ruscheweyh_ismed_2011_Handout.pdf

Schmerztherapie in: Meinung des Experten

Cannabinoide spielen eine kleine aber interessante Rolle in der Schmerztherapie

- In spezifischen Krankheiten (z.B. MS, ALS) können Cannabinoide hilfreich sein
- Pathophysiologie des Schmerzes ist sehr unterschiedlich
- Wir wissen wenig / zu wenig welches Cannabinoid bei welchem Schmerz
- Das Ziel der Analgesie ist: klarer Kopf bei weniger Schmerz

NAUSEA & ERBRECHEN

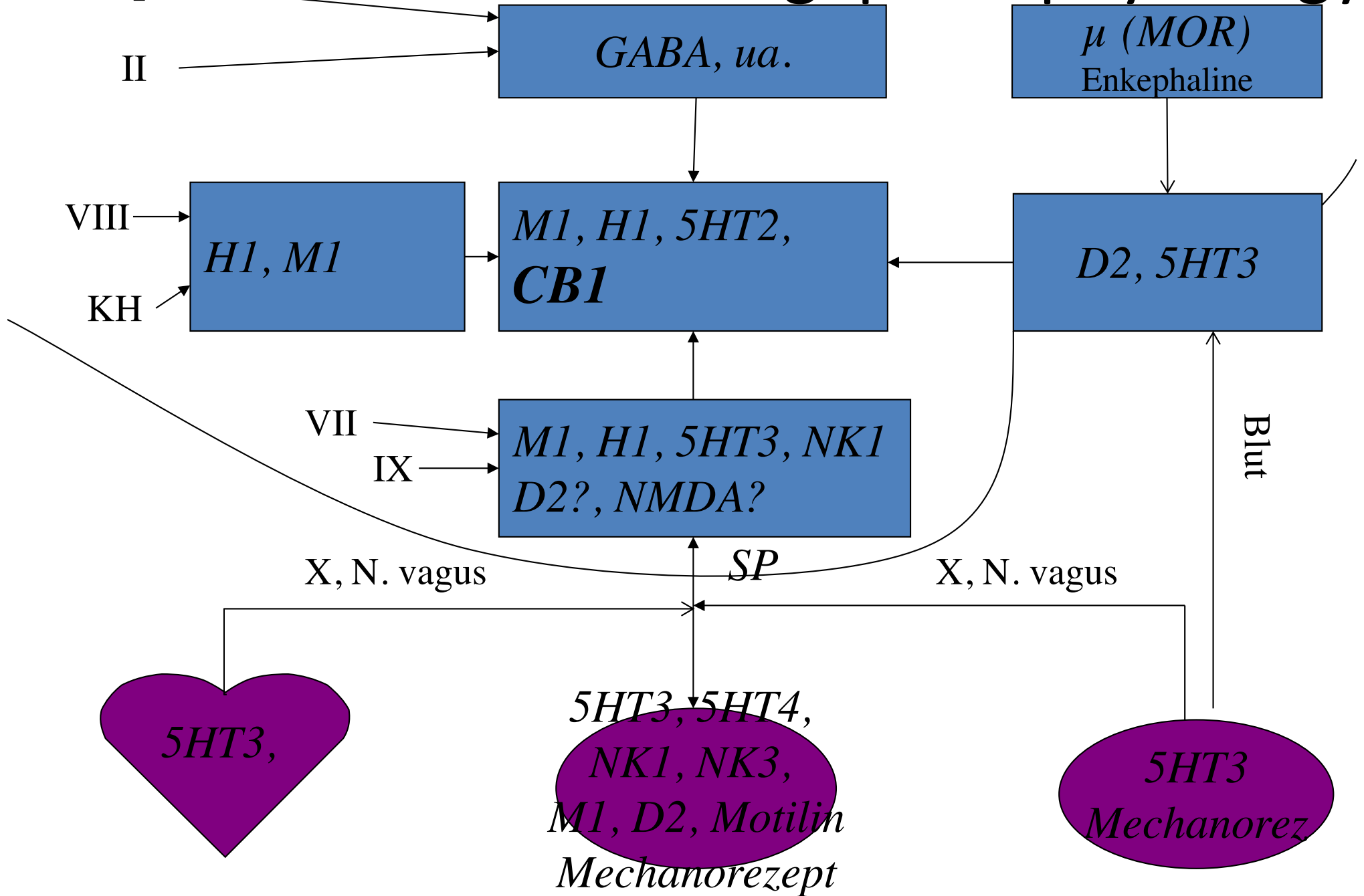
Nausea & Erbrechen: Wissen

Es gibt sehr beschränkte Evidenz, um den Gebrauch von Cannabinoiden (Dronabinol, Nabilone, THC) bei multifaktorieller Nausea in der fortgeschrittenen Krebserkrankung zu unterstützen.

Cannabinoids (nabilone, dronabinol, THC) are comparable to standard antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting that were used before the development of 5-HT₃ antagonists (mostly prochlorperazine, chlorpromazine, domperidol).

Limited evidence is available to support the use of cannabis-based medicines in the therapy of radiotherapy-related

Nausea & vomiting: pathophysiology



Nausea & Erbrechen: Meinung des Experten

Cannabinoide haben einen Platz in der modernen antiemetischen Therapie. Speziell in der Palliative Care bei Patienten mit refraktärer Nausea und Erbrechen (Case Reports)

Es braucht weitere Forschung welches Cannabinoid bei welcher Pathophysiologie des Erbrechens.

ANOREXIE & KACHEXIE

Anorexie & Kachexie: Wissen

Der Einsatz von Cannabinoiden bei Patienten mit Tumor assoziierter Anorexie und / oder Kachexie ist noch unklar, da die Resultate der Studien heterogen ausgefallen sind und die Studien bezüglich Design kritisiert werden (inkl. der Heterogenität der Kachexie-Studien, in denen Cannabinoide eingesetzt wurden)

THC zeigte eine gewisse Evidenz gibt es, dass THC bei Patienten mit HIV/AIDS zu einer Gewichtszunahme führen kann (aber die Wirkung von Megestrol war besser), eine beschränkte Evidenz zeigt eine Zunahme des Appetits.

Anorexia & cachexia: pathophysiology

Involvierte pathogenetische Mechanismen:

- Entzündung
- Neuro-hormonelle Veränderungen
- Hypermetabolismus

(diese sind nicht gänzlich von einander zu trennen)

Führen zu:

- Inappetenz, verminderter Nahrungszufuhr
- Kataboler Stoffwechsellage
- Muskelabbau: verminderter Muskelmasse und -kraft

Tumorkachexie: Stadieneinteilung

adaptiert nach Fearon K (2011) Lancet Oncology

normal	Präkachexie	Kachexie	Refraktäre Kachexie	Tod
	Monitoring Präventive Interventionen	Tumortherapie, Multimodales Management, Ernährungstherapie	Symptomkontrolle	
	Gewichtsverlust <5%	Gewichtsverlust > 5% in 6 Monaten oder BMI < 20 und Gewichtverlust > 2%	Variabler Grad der Kachexie	
	Anorexie	Häufig reduzierte Nahrungszufuhr		
	metabolische Veränderungen: Insulinresistenz, pathologische Glucosetoleranz	Systemische Entzündung	SW katabol und Tumor non-reponsiv auf Therapie tiefer Funktionsst. WHO 3 o. 4 Erwartete Lebensdauer < 3 Mt	

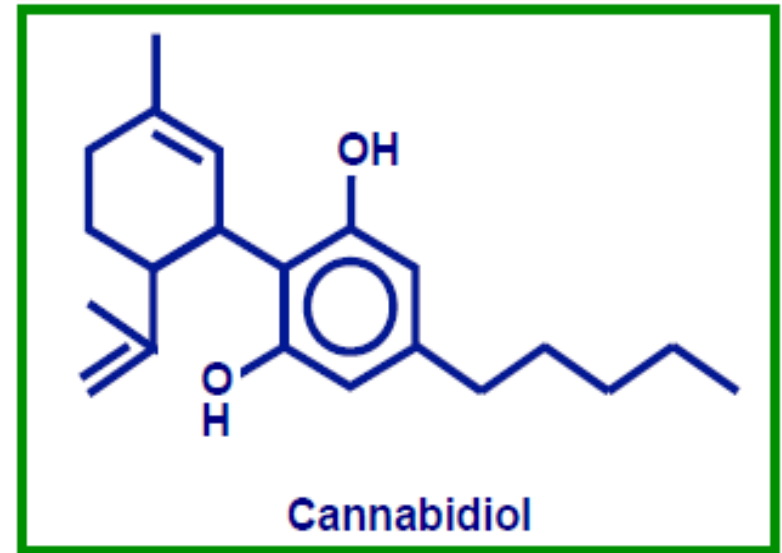
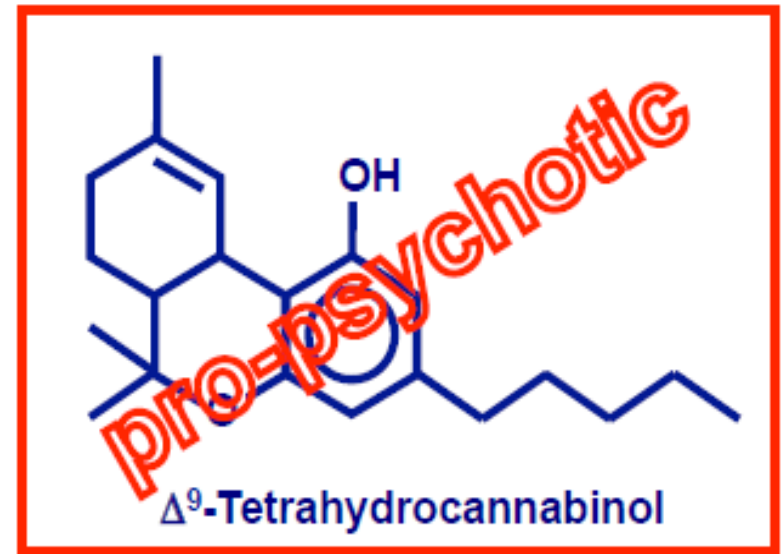
Anorexie & Kachexie: Meinung des Experten

- Im Frühstadium der Kachexie könnten Cannabinoide hilfreich sein
- Im Spätstadium der Tumorkachexie werden Cannabinoide einen kleinen bis keinen Effekt haben
- Mit Blick auf die Pathophysiologie:
 - CBD ist vielversprechender als THC im Spätstadium der Tumorkachexie
 - Cannabinoide dürften mehr Effekt auf die Anorexie als auf die Kachexie haben
- Bei Patienten mit HIV/AIDS mit einer Kachexie und kardiovaskulären Risikofaktoren sollten wir an Cannabinoide denken

PSYCHOSE

Canna- binoide und Psychose

→
Modulation of
endocannabinoid
functions
(Bisogno et al. 2001)



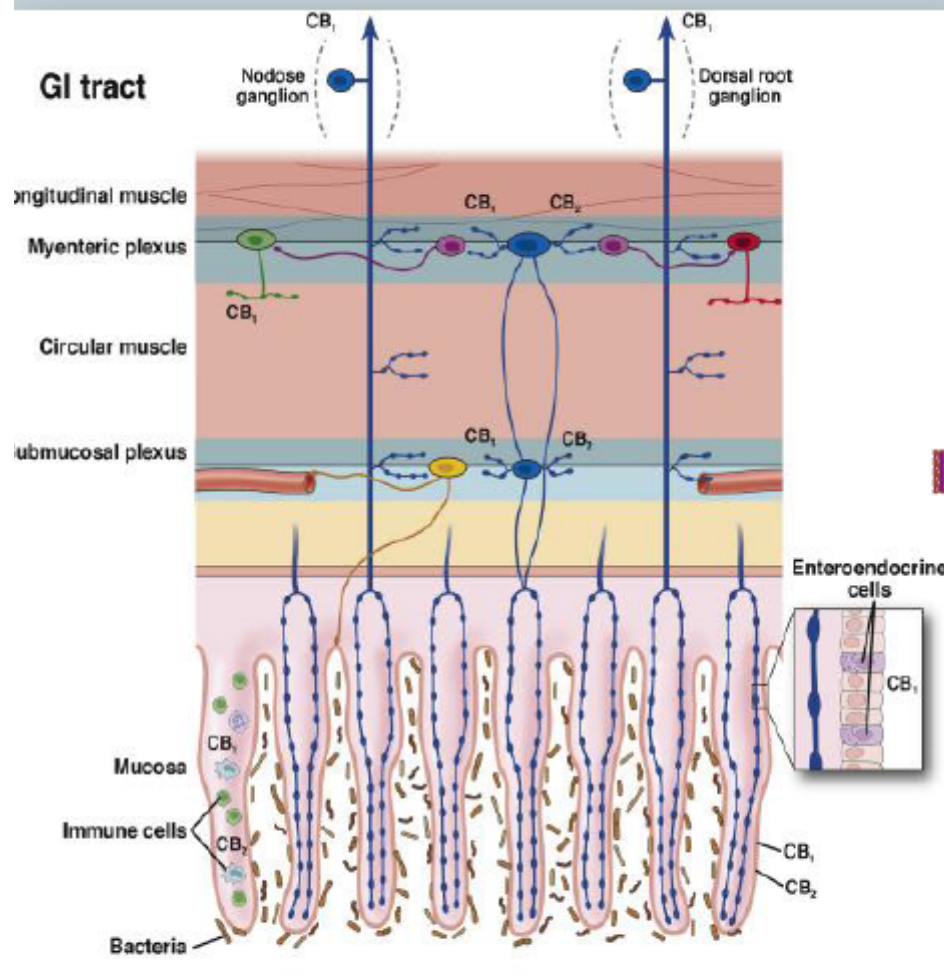
Gemäss Studien von Rohleder et al.

SACM-Tagung Bern 11/2016

- Exzessiver und früher Gebrauch von Cannabis bzw. Delta-9-THC im Speziellen ist mit einem erhöhte Risiko an einer Psychose zu erkranken assoziiert
- Das Endocannabinoidsystem ist stark in der Pathophysiologie der Psychose involviert
- Cannabinoidrezeptoren und das Endocannabinoid «Anadamid» spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle und Prävention psychotischer Symptome
- Modulation und Stärkung der Funktion der Endocannabinoide kann einen antipsychotischen Effekt erzielen – durch einen alternativen Mechanismus

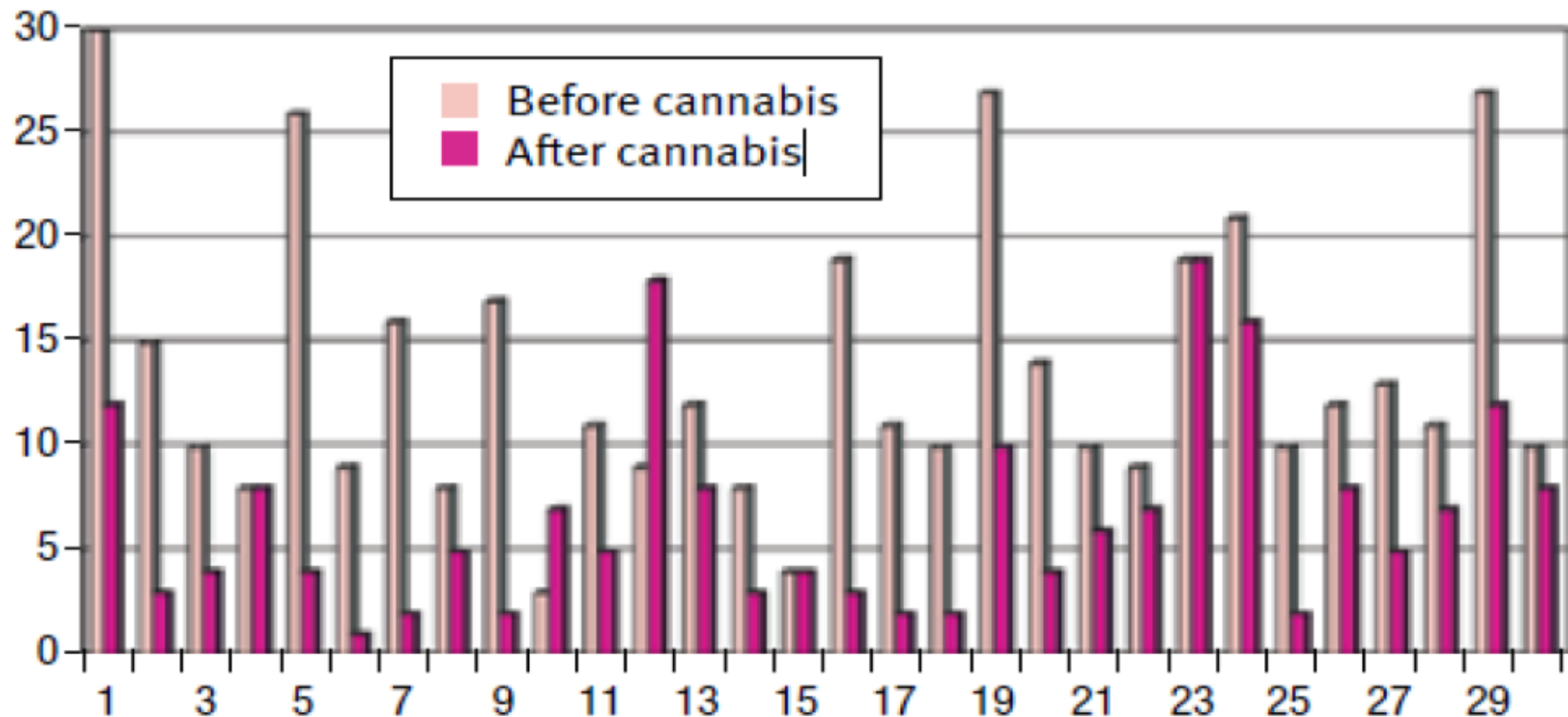
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)

CB1 & CB2 are widely distributed in the GI tract:



- ❖ **Myenteric neurons:**
Decrease intestinal hypermotility
- ❖ **Submucosal neurons:**
Decrease intestinal hypersecretion
- ❖ **Immune cells:**
Decrease inflammatory mediators
- ❖ **Epithelial cells:**
Enhance permeability

Clinical activity index (HBI) before and after cannabis use



- **Clinical improvement in 21/30 (70%)**
- **HBI reduced from 14 ± 6 to 7 ± 6 ($p < 0.005$)**

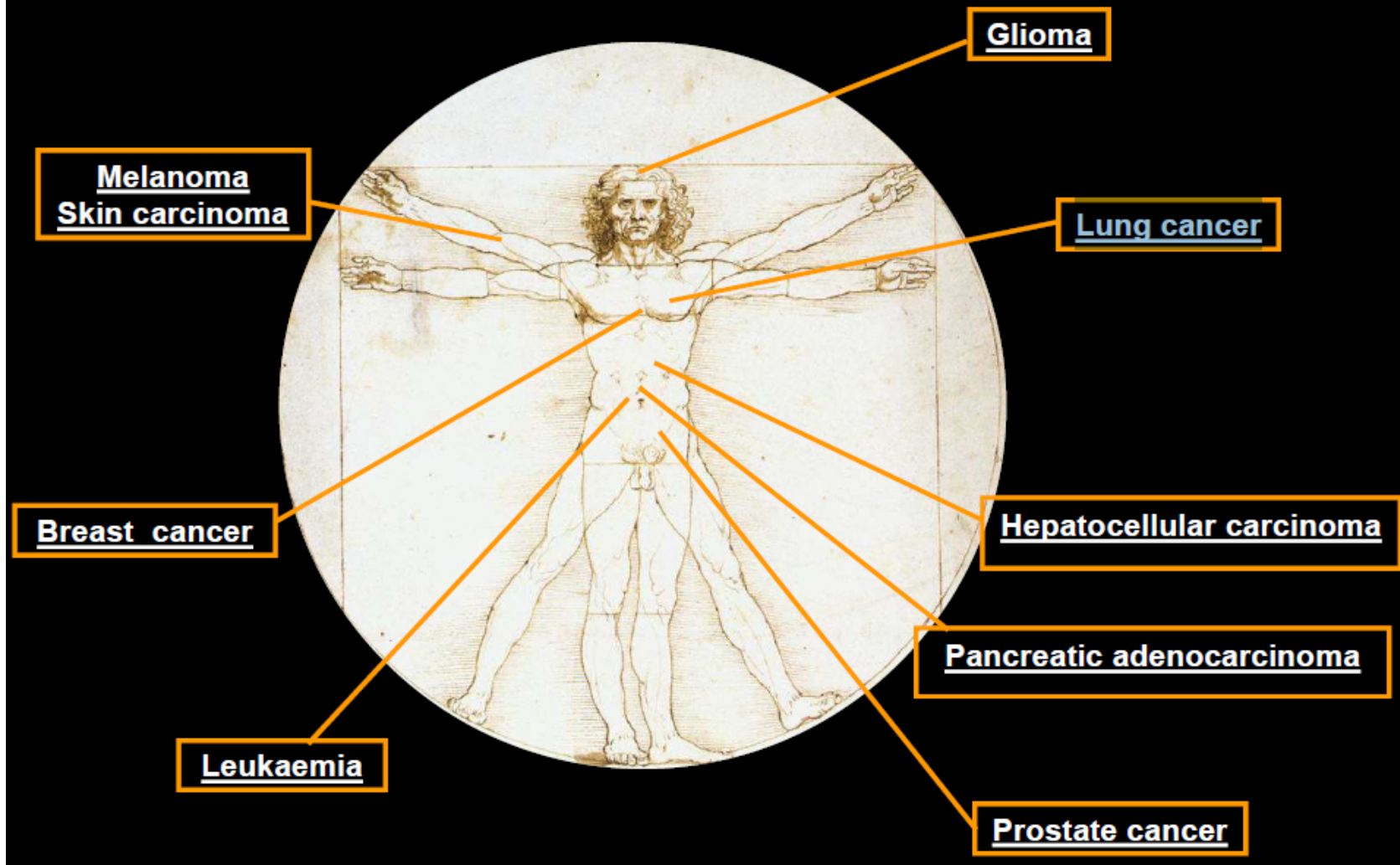
Schlussfolgerungen

- Gebrauch von Cannabis ist häufig bei Patienten mit IBD
- Gebrauch von Cannabis scheint bei IBD-Patienten sicher zu sein
- Erste Daten scheinen einen Benefit bei Gebrauch von Cannabis zu zeigen
- Wirkung ist bisher unklar; antiinflammatorisch, zentral , andere

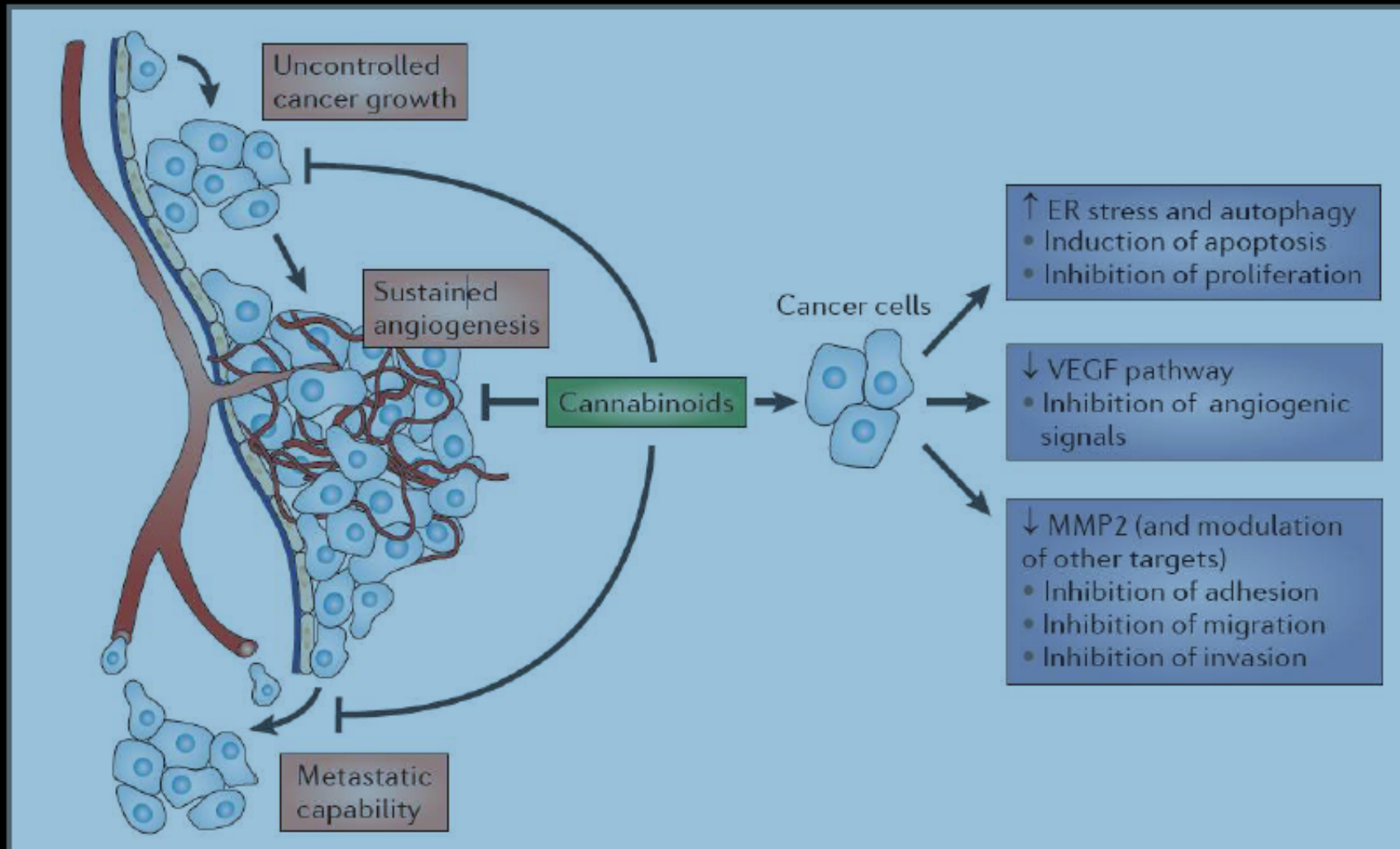
TUMORTHERAPIE

Tumorthherapie

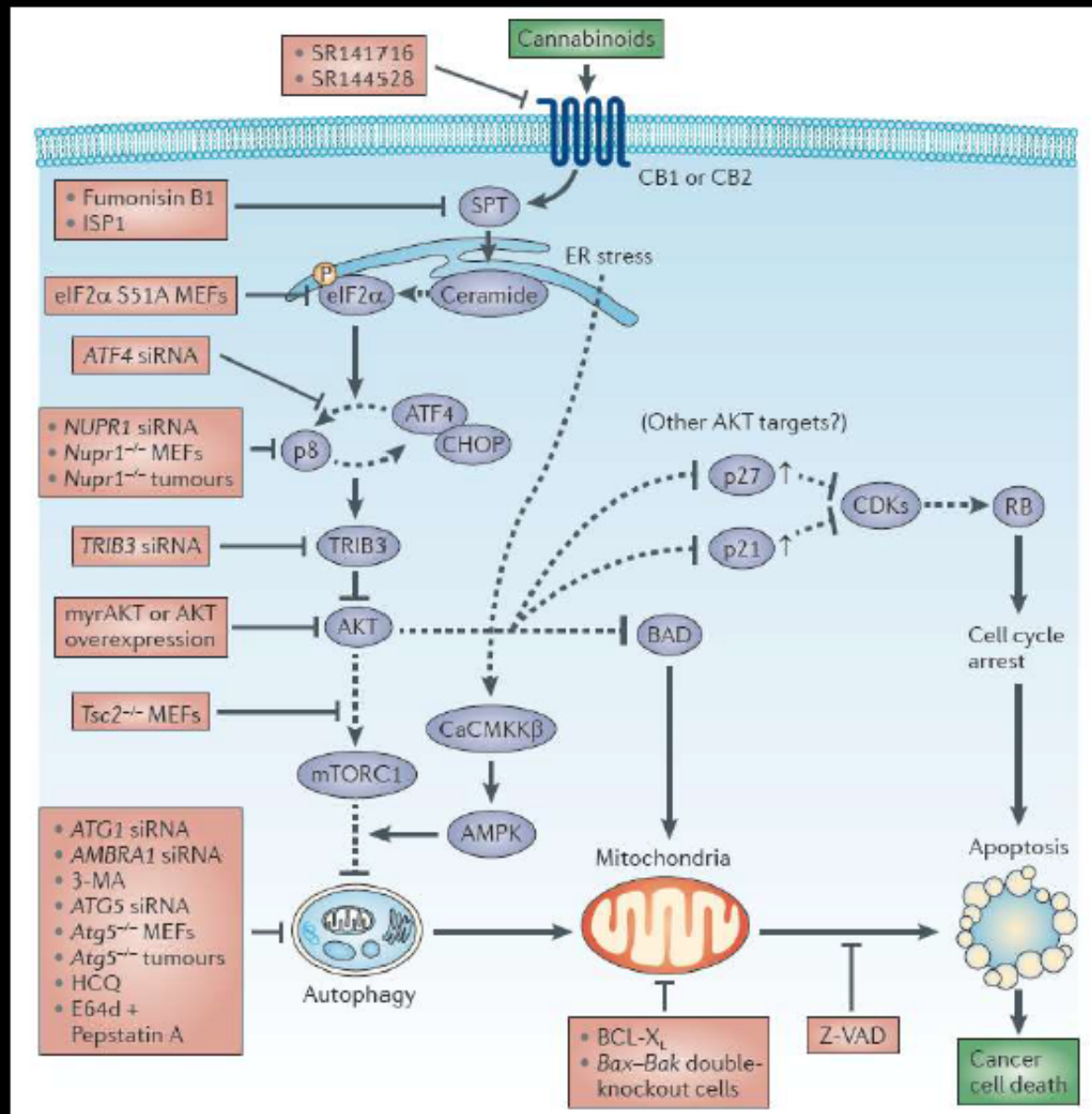
Cannabinoids exhibit anti-tumor activity in many different animal models of cancer



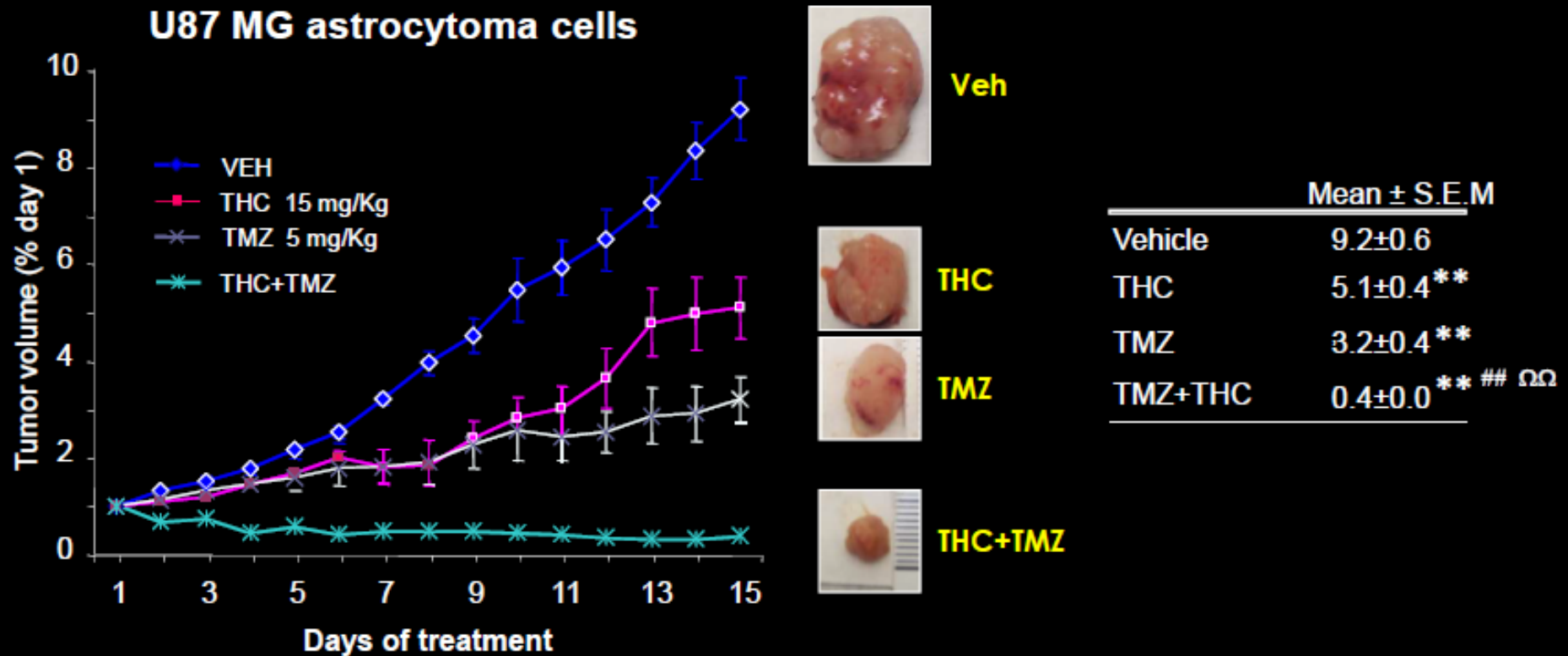
Antitumoral action of cannabinoids



Antitumoral action of cannabinoids



Cannabinoids enhance TMZ anticancer activity in GBM preclinical models



Similar effect on cannabinoid and TMZ-resistant tumors

Cannabinoide als letzte Hoffnung?

Viele Patienten kontaktieren uns mit der Frage nach Cannabinoiden zur tumorspezifischen Therapie

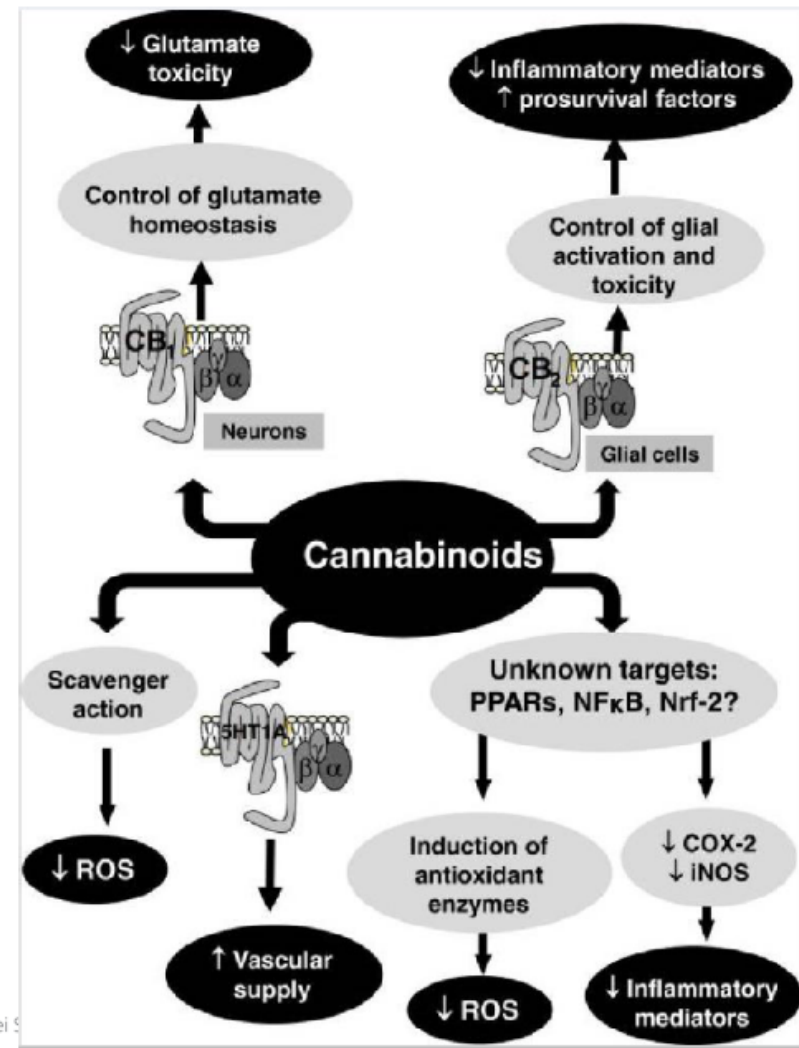
- Soweit ist es noch nicht
- Wir sollten nicht die Illusionen unterstützen, dass Cannabis den Tumor stoppen oder gar heilen kann
- Falls wir Cannabinoide als tumorspezifische Therapie «ausprobieren» so sollten wir innerhalb von Studien tun

NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN

Physiological mechanisms in neurodegeneration

Fig. 1 Overview of the molecular and cellular mechanisms enabling the neuroprotective properties of cannabinoids. CB1=cannabinoid type 1 receptor; CB2=cannabinoid type 2 receptor; PPAR=peroxisome proliferator-activated receptor; NFκB=nuclear factor kappa B; Nrf-2= nuclear factor (erythroid-derived)-like 2; ROS=reactive oxygen species; COX-2=cyclooxygenase 2; iNOS=inducible nitric oxide synthase

(Fernandez- Ruiz et al. 2015)



BARRIEREN DER CANNABINOIDE IN PALLIATIVE MEDIZIN

Warum werden Cannabinoide in der Schweiz / Palliative Care so selten eingesetzt?

Administrative Barrieren

- Palliativmedizin => muss schnell auf Situationen reagieren können

Wissens Barrieren

- Wir sind den Umgang mit Cannabinoiden nicht gewohnt

Patienten Barrieren sind deutlich weniger häufig als die professionellen Barrieren

- Wir werden häufiger von den Patienten um den Einsatz von Cannabinoiden gefragt als dass wir ihnen diese anbieten

OUTLOOK

Visionen: was wir brauchen ist:

- Gute Forschung mit guten Forschungskonzepten
- Cannabinoide als akzeptierte Arzneimittel
- ein gutes Networking

VERSUCH DER ZUSAMMENFASSUNG

Wofür welche Substanz?

Delta-9-THC

- Analgesie
- Neuroprotektion
- Bronchodilatation
- Muskelrelaxanz
- Antiemese
- Reduktion von b-Amyloid
 - Psychoaktiv
 - Psychotisch
- Kein COX1 oder COX2 Hemmer

Cannabidiol (CBD)

- Analgesie
- Neuroprotektion
- TRPV1-Agonist
- Antipsychotisch
- Entzündungshemmung
 - TNF-a-Hemmer
 - Nicht über COX 1 oder COX 2
- Antikonvulsion
- Anxiolyse
- Zytotoxische Wirkung
- Frakturheilung

LITERATUR

Nausea & Erbrechen: Literatur

Duran M, Pérez E, Abanades S, et al. (2010) Preliminary efficacy and safety of an oromucosal

standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol.* 70(5):656-663

Machado Rocha, F.C., Stefano, S.C., de Cassia Haiek, R., Rosa Oliviera, L.M.Q., da Silveira, D.X. (2008): Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*, 17:431-443

McCabe M, Smith FP, Macdonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS (1988). Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs* 6(3):243-246.

Meiri, E., Jhangiani, H., Vredenburg, J.J., Barbato, L.M., Carter, F.J., Yang, H.M., Baranowski, V. (2007): Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondasetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opinion*, 23:533-543.

Phillips, R.S., Gopaul, S., Gibson, F., Houghton, E., Craig, J.V., Light, K., Pizer, B. (2010): Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. Cochrane Database of systematic reviews 2010, Issue 9, Art. No. CD007786. DOI: 10.1002/14651858.CD007786.pub2

Priestman,S.G., Priestman,T.J., and Canney,P.A. (1987): A double-blind randomised cross-over comparison of nabilone and metoclopramide in the control of radiation-induced nausea. *Clinical Radiology*, 38:543-544.

Solvay Pharmaceuticals. Dronabinol versus standard ondansetron antiemetic therapy in preventing delayed-onset chemotherapy-induced nausea and vomiting. ClinicalTrials.gov. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642512> Accessed April 7, 2014.

Tramer,M.R., Carroll,D., Campbell,F.A., Reynolds,D.J.M., Moore,R.A., and McQuay,H.J. (2001): Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*, 1-8.

Anorexie & Kachexie: Literatur

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(4):258-266.

Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(2):89-97.

Jatoi, A., Windschitl, H.E., Loprinzi, C.L., Sloan, J.A., Dakhil, S.R., Mailliard, J.A., Pundaleeka, S., Kardinal, C.G., Fitch, T.R., Krook, J.E., Novotny, P.J., and Christensen, B. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20:567-573.

Strasser, F., Lueftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Ko, Y.D., Schnelle, M., Reif, M., Cerny, T. Comparison of orally administered cannabis extract with 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;24:3394-3400.

Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):827-831.

Tazi, E., Errihani, H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian Journal of Palliative Care.* 2010;16(3): 129-137.

Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al; Division of AIDS Treatment Research Initiative. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome: the DATRI 004 Study Group. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997;13(4):305-315.