



1

Endocannabinoidsystem CB1- und CB2-Rezeptoren

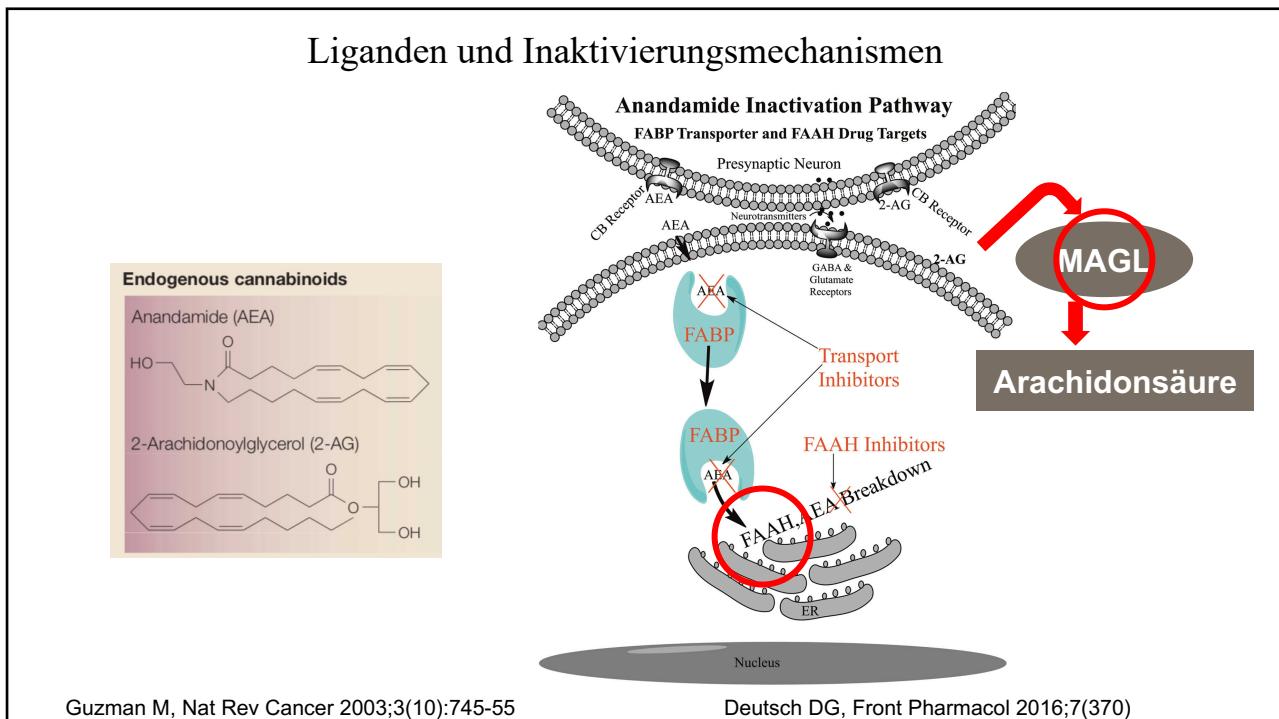
A diagram of the human body showing internal organs like the brain, lungs, heart, liver, intestines, and bladder. The diagram highlights areas where different types of cannabinoid receptors are found:

- CB1 vorhanden in:**
 - ZNS und PNS
 - Lunge
 - Gefäßsystem
 - Muskeln
 - Gastrointestinaltrakt
 - Gonaden
- CB2 vorhanden in:**
 - Milz
 - Knochen
 - Haut
 - ZNS und PNS (hochreguliert bei "Entzündung")
- CB1 + CB2 vorhanden in:**
 - Immunsystem
 - Leber
 - Knochenmark
 - Pancreas
 - Niere

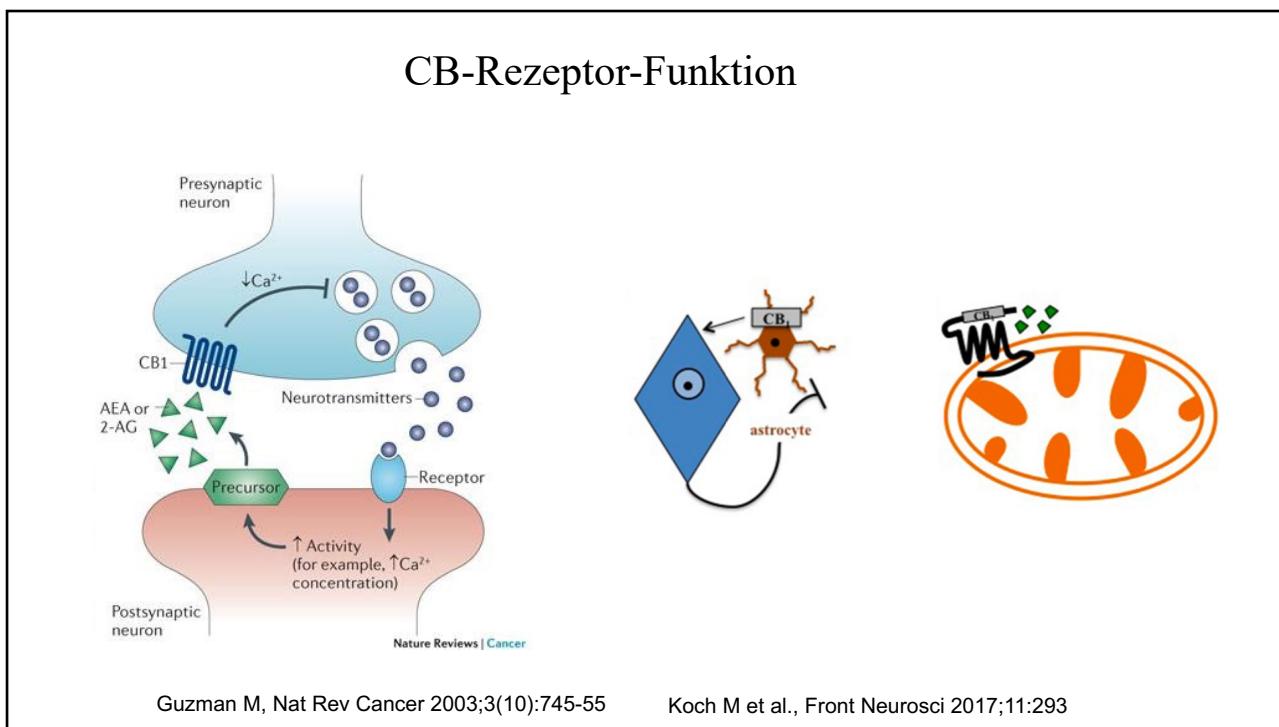
**GPR55
TRPV1
u.a.**

Karst M, Schmerz 2018;32(5):381-96

2

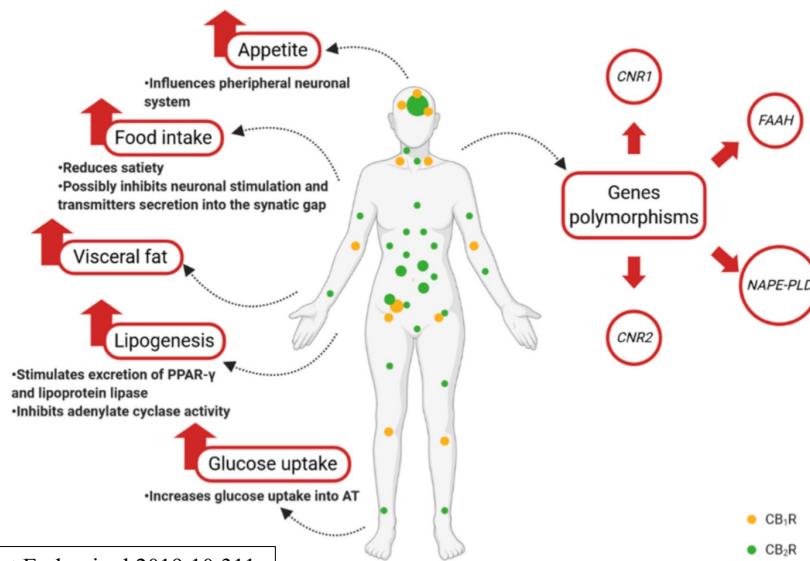


3



4

Metabolische Funktion des Endocannabinoidsystems



Pepper I et al., Front Endocrinol 2019;10:311
Schulz P et al., Nutrients 2021;13:373

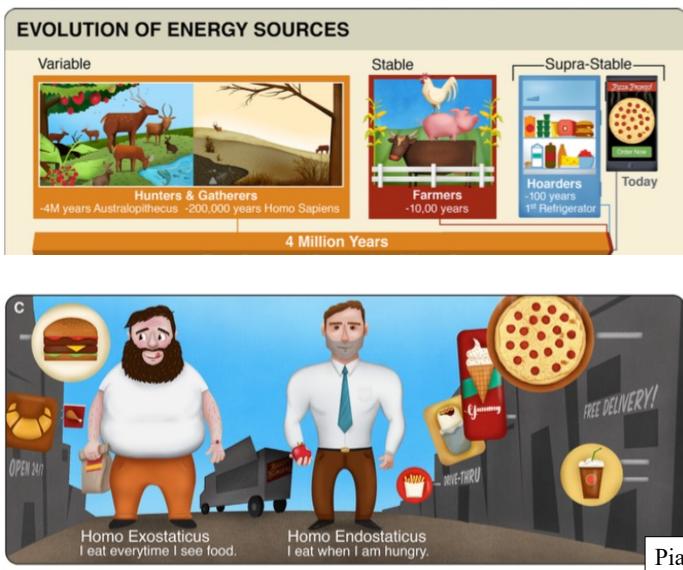
5

Metabolische Funktion des Endocannabinoidsystems



6

Metabolische Funktion des Endocannabinoidsystems



Mehr Nahrung
Höhere Energiedichte
Von Überlebensgefahr zu sozialer Sicherheit

Kalorischer Exzess
Verarbeitete Lebensmittel
Metabolisches Ungleichgewicht
Chronischer sozialer Stress

Piazza PV et al., Neuron 2017;93:1252-74
Pepper I et al., Front Endocrinol 2019;10:311

7

Metabolisches Syndrom

- Insulinresistenz
- Adipositas
- Arterielle Hypertonie
- Fettstoffwechselstörungen

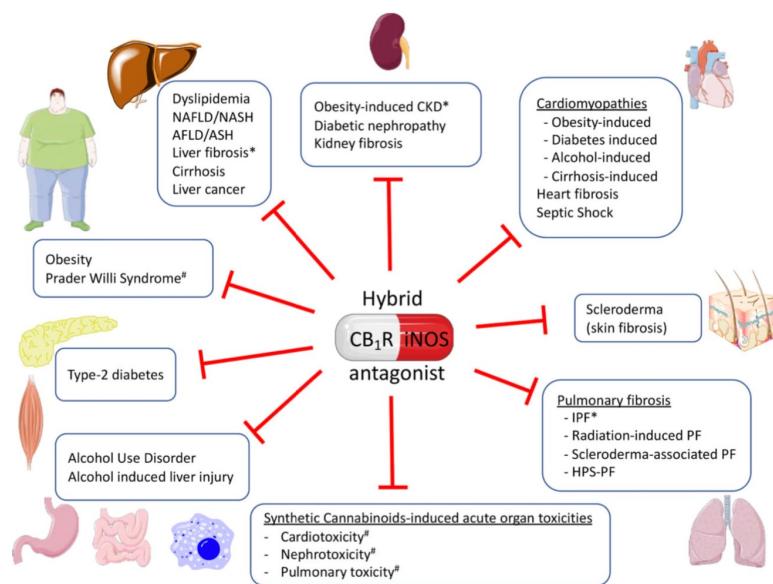
8

Cannabinoide zur metabolischen Regulation

- **Rimonabant (Acomplia®) 20 mg (CB1-Rezeptorantagonist)**
 - Zw. 2006 und 2008 in der EU zugelassen zur Behandlung von Adipositas und Risikofaktoren (DM Typ II, Dyslipidämie)
 - Wegen erhöhtem Risiko für Depression/Suizidgefährdung/Suizidrisiko in 2009 **Widerruf der Zulassung**
- **THC (Marinol®) 2,5 mg**
 - Seit 1985 **in den USA zugelassen** zur Appetitstimulation bei HIV/AIDS und Krebs-Erkrankungen sowie zur Behandlung von Chemotherapie bedingter Übelkeit/Erbrechen (CINV)
- **Nabilon (Canemes®) 1 mg**
 - Seit 2017 **in Deutschland zugelassen** zur Behandlung von CINV zugelassen, zuvor schon in anderen Ländern

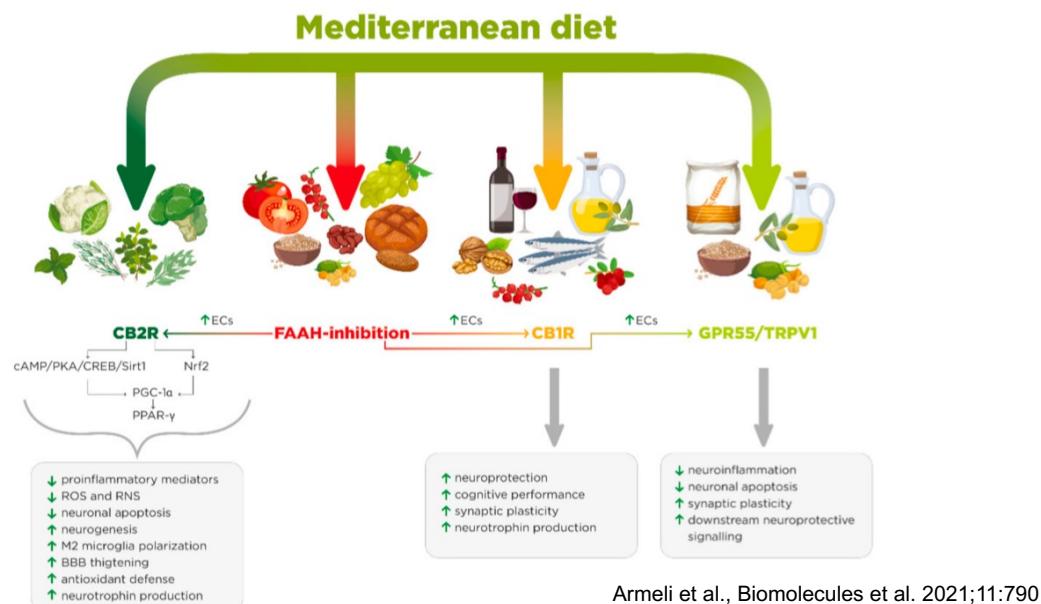
9

Cannabinoide zur metabolischen Regulation



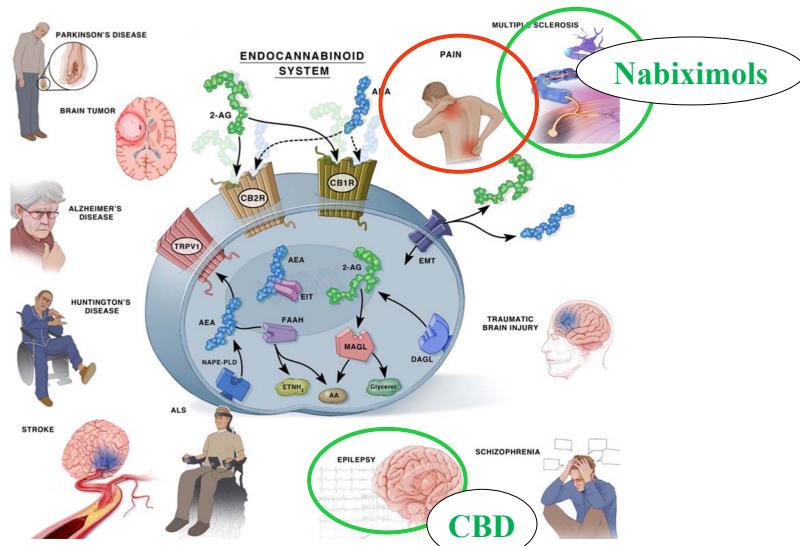
10

„Cannabinoide“ zur metabolischen Regulation



11

Cannabinoide in der Neurologie/Psychiatrie Endocannabinoid-Defizienz-Syndrom?



Reddy V et al. EPMA journal 2020;11:217-50

12

Cannabinoide zur Behandlung von Spastik und seltenen Anfallsleiden

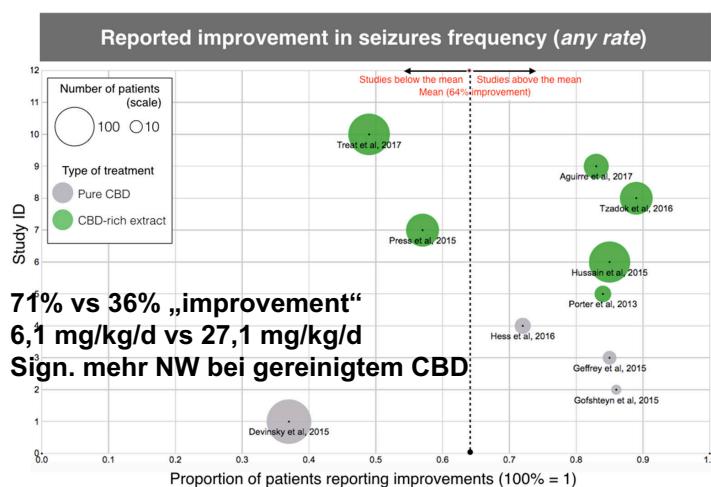
- **Nabiximols** (Sativex®) 2,7/2,5 mg pro Hub
 - Seit 2011 **in der EU zugelassen** zur Behandlung von Spastik bei MS, wenn andere Muskelrelaxantien (Baclofen, Tizanidin) nicht ausreichend gewirkt haben
- **CBD** (Epidyolex®) 2,5 mg/kg
 - Seit 2019 **in Deutschland zugelassen** zur Behandlung von Lennox-Gastaut-Syndrom, Dravet-Syndrom und Tuberöser Sklerose bei Patienten ab 2 Jahren

<https://www.cannabis-med.org/german/sativex.pdf>, letzter Zugriff 27. Mai 2022

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, letzter Zugriff 27. Mai 2022

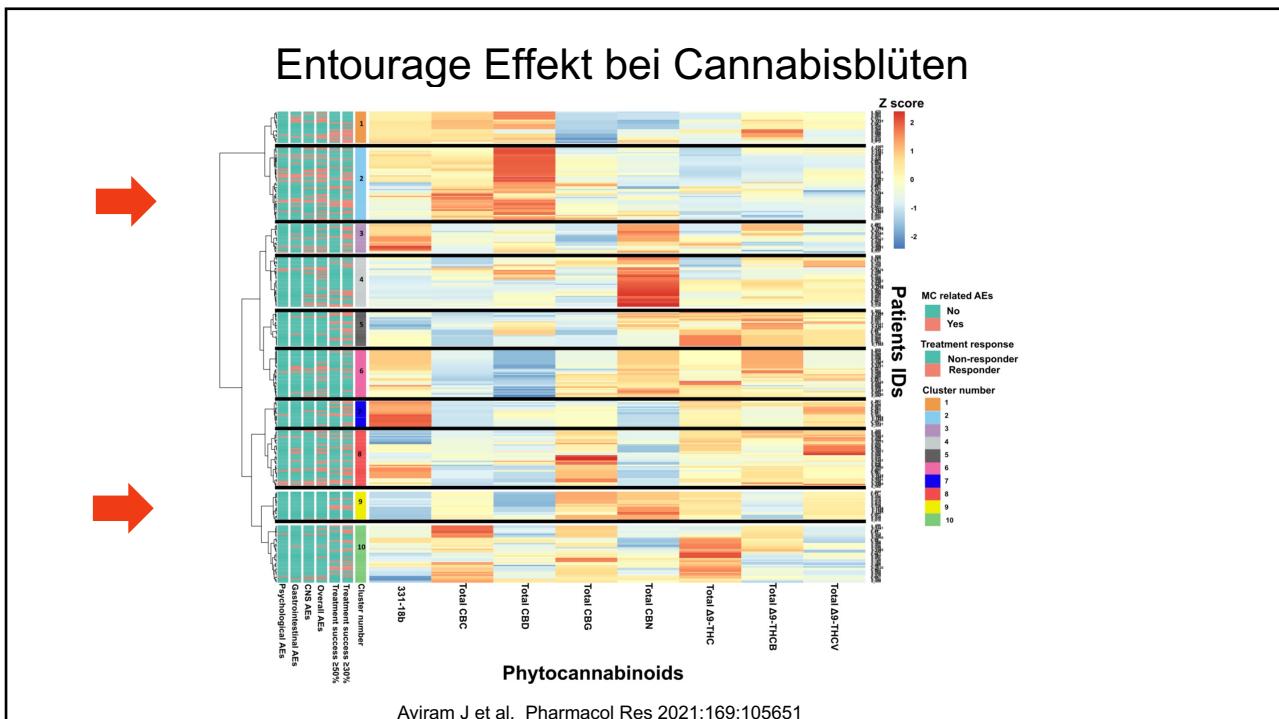
13

Entourage Effekt bei Vollspektrum-CBD CBD-reicher Extrakt vs gereinigtes CBD 10 Studien, 670 Patienten

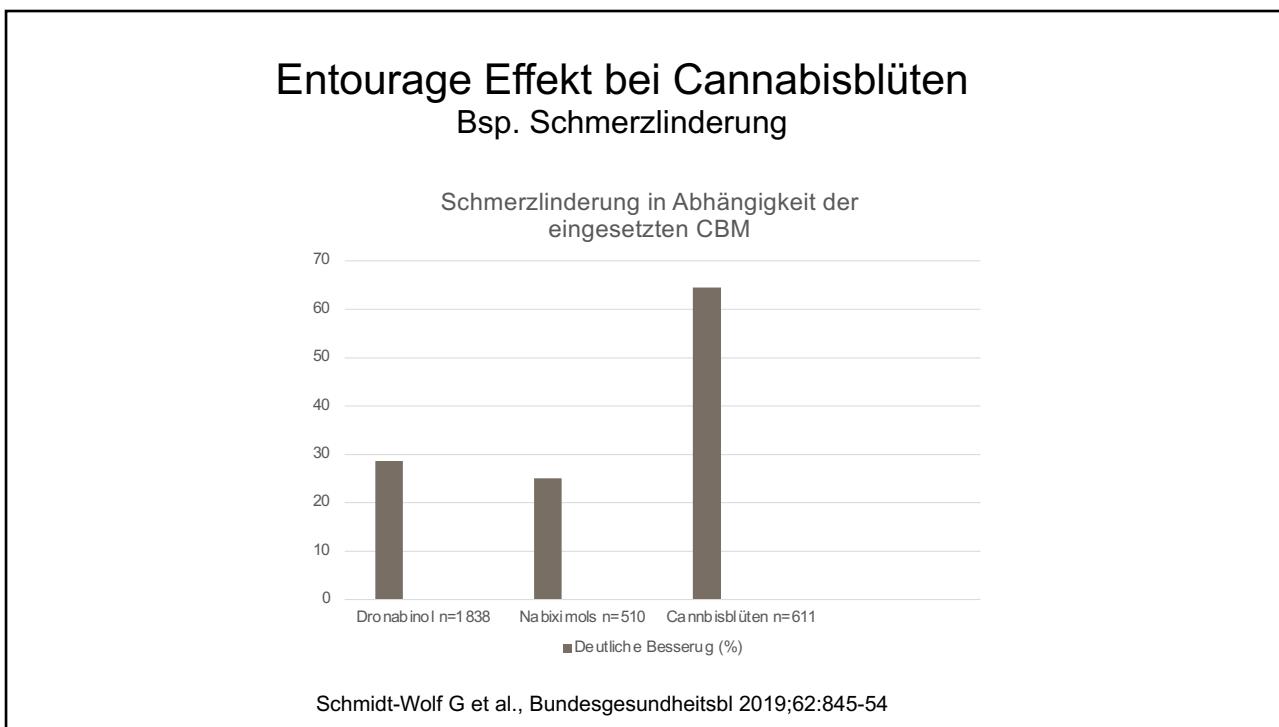


Pamplona FA et al. Front Neurol 2018;9:759

14



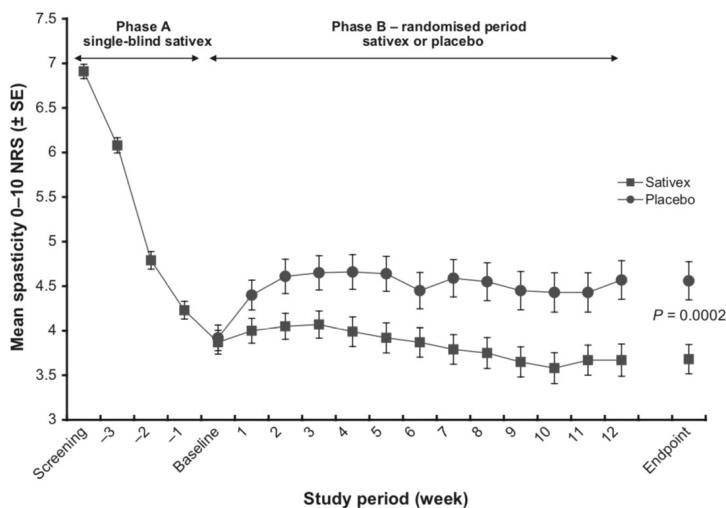
15



16

Nabiximols zur Spastikbehandlung bei MS

**272 von 572
hatten nach 4
Wochen \geq
20%
Verbesserung
der Spastik**



Novotna et al. Eur J Neurol 2011

17

Pleiotrope Effekte durch Nabiximols

**Wirksam auch bei anderen MS
assoziierten Symptomen**

Symptoms	Spasticity responders ^a (1010, 70.53%)	Spasticity non-responders ^a (422, 29.47%)	P value
1 or more symptoms improved, N (%)	544 (53.9)	84 (19.9)	< 0.05
Cramps/nocturnal spasms (%)	318 (31.5)	82 (19.4)	< 0.01
Bladder disorder (%)	113 (11.2)	60 (14.2)	n.s.
Pain (%)	127 (12.6)	38 (9.0)	n.s.
Sleep disorder (%)	51 (5.0)	36 (8.5)	n.s.
Clonic movements (%)	53 (5.2)	11 (2.6)	n.s.
Mood (%)	42 (4.2)	11 (2.6)	n.s.

^a According to criteria of $\geq 20\%$ reduction of MS spasticity NRS score vs. baseline
n.s., not significant

Patti F et al. Neurol Sci April 2020

18

Pleiotrope Effekte in der Cannabis-Multiple Sklerose- Studie (CAMS)

- RCT
- 630 MS-Patienten
- THC 2,5 mg vs Cannabisextrakt (2,5 mg THC +1,25 mg CBD) vs Placebo
- 5 Wochen Dosis-Titration, 8 Wochen Plateauphase, 1 Woche Reduktion, 1 Woche Therapiepause (= Visit 8)

	Treatment group			p
	Cannabis extract (n=197)	Δ ⁹ -THC (n=181)	Placebo (n=198)	
Symptom improvement				
Bladder				0.149
Yes	68 (44%)	67 (40%)	51 (33%)	
No	87 (56%)	97 (59%)	102 (67%)	
Pain				0.003
Yes	83 (57%)	64 (50%)	51 (37%)	
No	63 (43%)	64 (50%)	86 (63%)	
Tremor				0.052
Yes	58 (48%)	44 (40%)	43 (33%)	
No	64 (52%)	67 (60%)	89 (67%)	
Spasticity				0.003
Yes	121 (61%)	108 (60%)	91 (46%)	
No	76 (39%)	73 (40%)	107 (54%)	

Data are number (% of particular symptom within group). Not all patients responded to questions, particularly if that symptom was not a major problem for them.

Table 4: **Assessment of treatment benefit at visit 8**

Zajicek et al. Lancet 2003;362:1517-26

19

ECS und Stress

REVIEW ARTICLE

Drugs 2010; 70 (18): 2409-2438

0012-6667/10/0018-2409/\$55.55/0

© 2010 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Role of Cannabinoids in the Treatment of Pain and (Painful) Spasticity

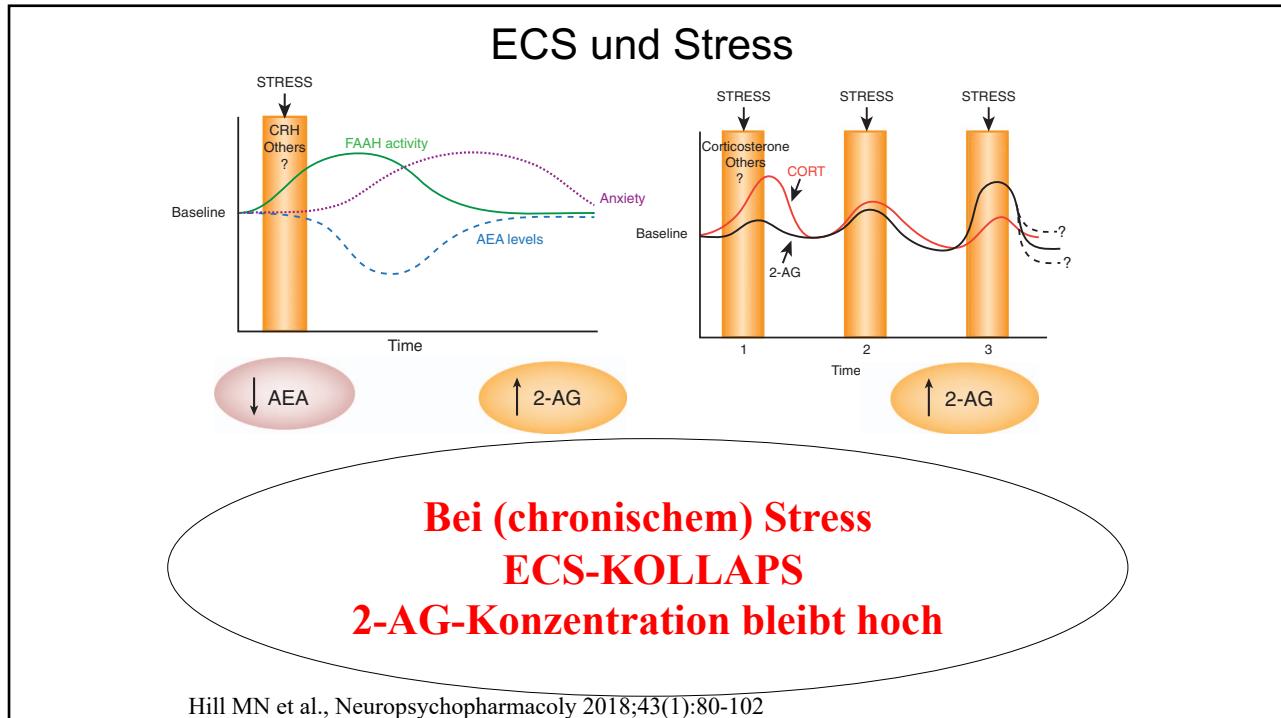
Matthias Karst, Sonja Wippermann and Jörg Ahrens

Department of Anaesthesiology, Pain Clinic, Hannover Medical School, Hannover, Germany

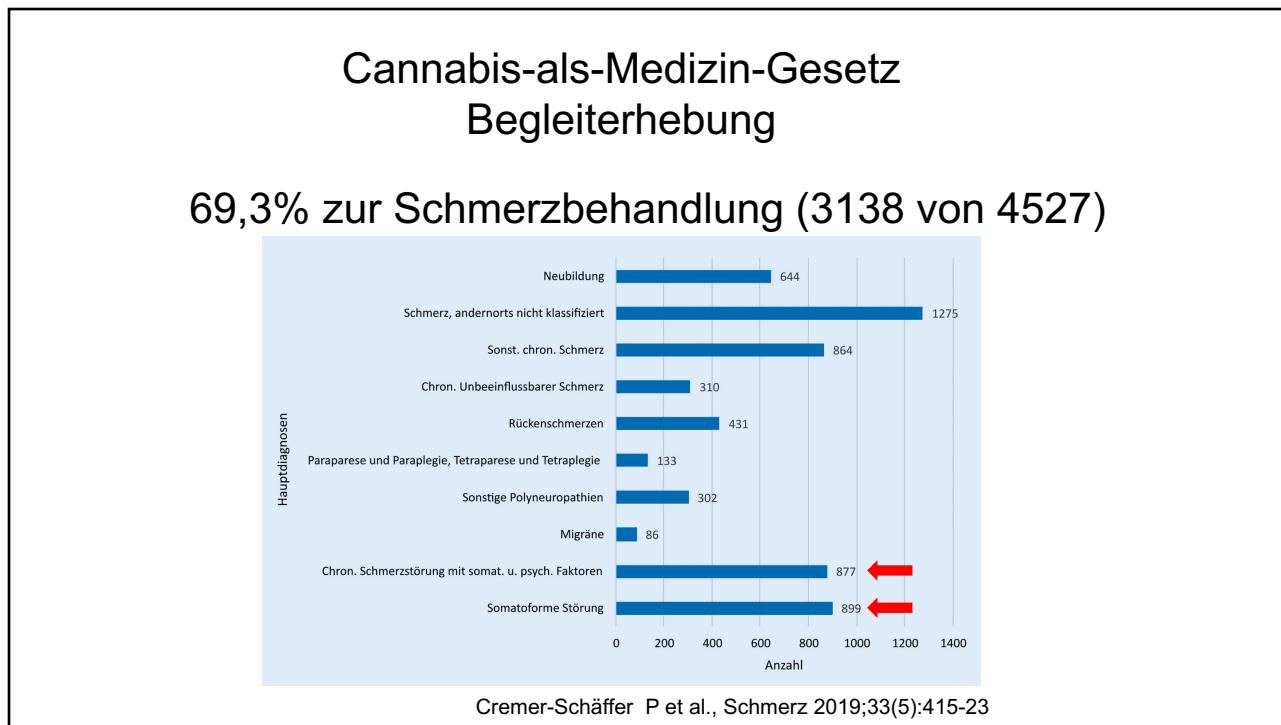
„Patients with unsatisfactory response to other methods of pain therapy and who were characterized by **failed stress adaptation** particularly benefited from treatment with cannabinoids.“

20

10



21



22

Meta-Analysen zu Cannabinoiden bei chron. Schmerz

YES (Medium Quality of Evidence)	MAY BE in Neuropathic Pain and MS	NO	CAN NOT BE ASSESSED
Whiting et al. 2015 Lynch et al. 2015	Aviram et al. 2017	Fitzcharles et al 2016 (FMS, RA, OA, CBP)	Mücke et al. 2018 (P)
National Academies of Science 2017	Nugent et al. 2017	Mücke et al. 2018 (N)	
Andreae et al. 2015 (NI)	Häuser et al. 2017		
Meng et al. 2017 (N)	Stockings et al. 2018		
Allen et al. 2018 (N, P)			

Karst M et al.; Drugs 2010; Campbell et al., Eur Arch Psych Clin Neurosci 2019; doi 10.1007/s00406-018-0960-9

Bis zu 4.271 Patienten
in bis zu 47 RCTs

NNTB
2 bis 24

23

Gelenkschmerzen
werden als häufigster Grund
für den Einsatz von
Medizinischem Cannabis
genannt



Piper BJ et al. J Psychopharmacol 2017, Mar 1:269881117699616. doi: 10.1177/0269881117699616; Miller et al. Clin Exp Rheumatol 2017;35(Suppl 107):S59-67

24

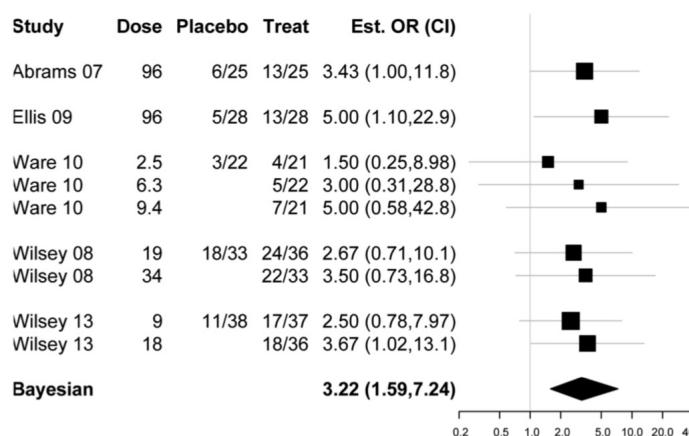
Wenn Ergebnisse der RCTs nicht mit der klinischen Erfahrung übereinstimmen

RCTs/Meta-Analysen	RCTs mit CBA bei chron. Schmerzen
Individuelle subjektive Messgrößen	Schmerzen
Ungeeignete Outcome-Parameter	Schmerzintensität (VAS)
Problem der externen Validität	Komplexität von Schmerzpatienten
Unterschiedliche Schmerzen, unterschiedliche CBA	Problem des Mixed-Pain-Syndroms (nozizeptiv, neuropathisch, noziplastisch)
Unterschiedliche Arten der Verabreichung	THC, THC-CBD-Extrakte, oral, oromucosal, inhalativ
Kurze Dauer der Studien	Run-in für CBA ist langsam
Gepoolte Daten	Individueller Verlauf nicht nachvollziehbar
Wichtige Studien ausgeschlossen	Z.B. Zajicek et al., Lancet 2003;362:1517-26
Heterogenität hoch	I^2 -Statistik bei < 10 RCTs führt zu systematischen Verzerrungen (meist zw. 1 und 7 RCTs)

Walach H BMC Medical Research Methodology 2006;6(29); Wang et al. Clin Pharmacol Ther 2019;105(5):1156-63; Karst M et al. DOI: 10.3238/ärztebl.2018.0143b

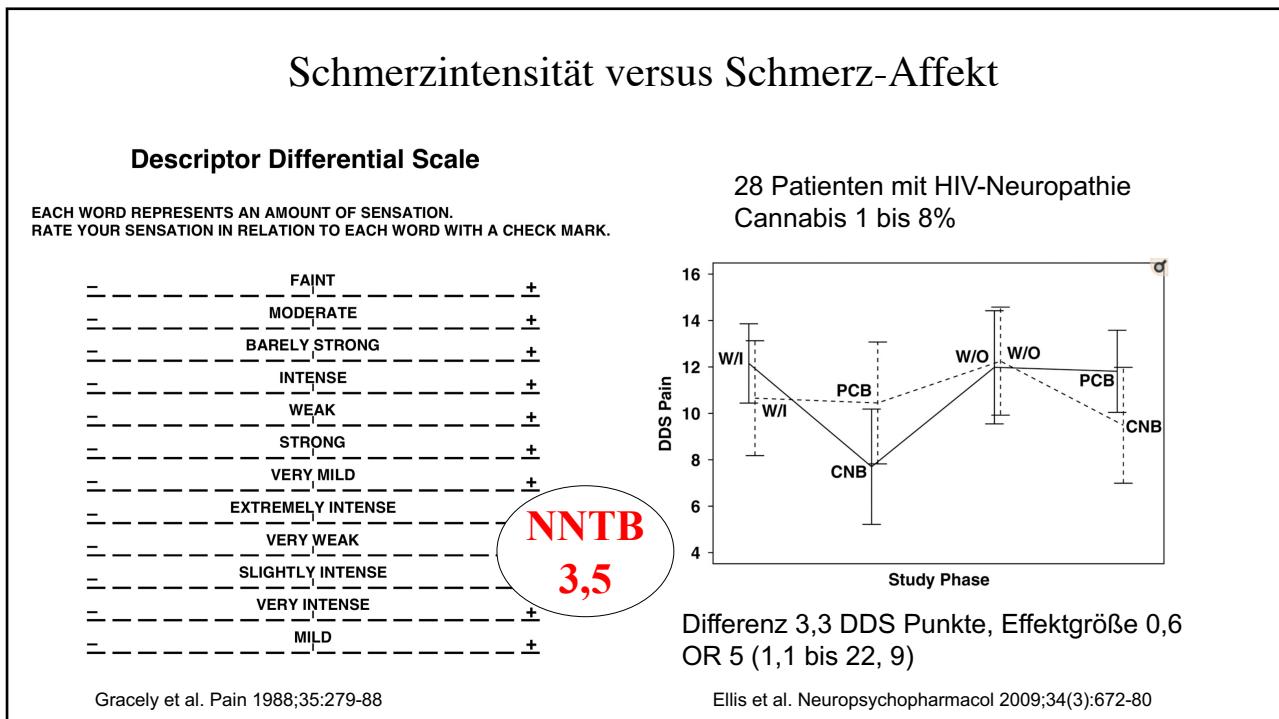
25

Inhalatives Cannabis bei Nervenschmerzen Individuelle Patientendaten-Metaanalyse

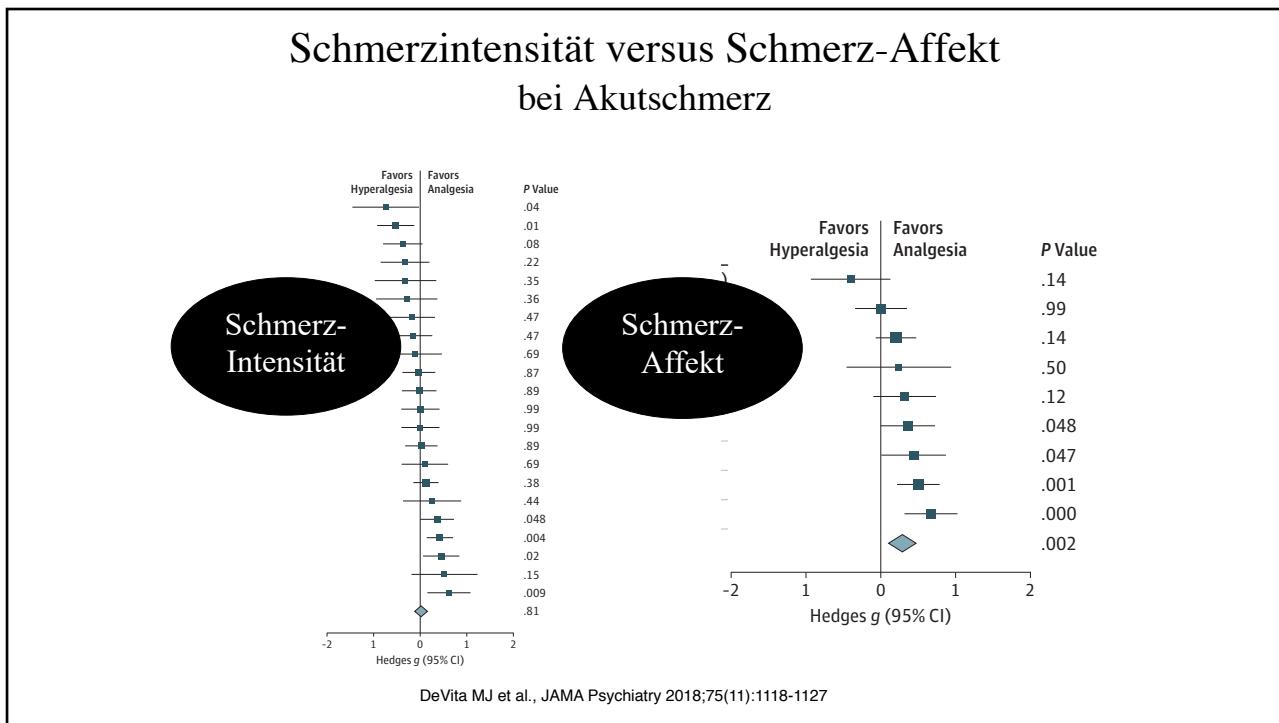


Andreae MH et al. J Pain 2015;16(12):1221-1232

26



27



28

Cannabinoide für chronische Schmerzen: Eine Praxis-Leitlinie

Busse et al. BMJ 2021;374:n2040

Box 2: Linked articles in this BMJ Rapid Recommendation cluster	
• Busse JW, Vankunkelsven P, Zeng L, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. <i>BMJ</i> 2021;374:n2040	
▪ Summary of the results from the Rapid Recommendation process	
• Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ</i> 2021;374:n1034	OR 1.2 30% Pain Reduction
▪ Review of randomised trials that assessed medical cannabis or cannabinoids for chronic pain	
• Zeratnick D, Cooper MA, Agarwal A, et al. Long-term and serious harms of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. <i>medRxiv</i> 2021	doi:10.1101/2021.05.27.21257921
▪ Review of observational studies exploring long term harms associated with use of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain	
• Zeng L, Lyvyn L, Wang X, et al. Values and preferences towards medical cannabis or cannabinoids among patients with chronic pain: a mixed methods systematic review. <i>BMJ Open</i> 2021;10:e050831	doi:10.1136/bmjopen-2021-050831
▪ Review of studies exploring patients' values and preferences regarding use of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain	
• Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. <i>BMJ Open</i> 2021;11:e047717	
▪ Review of evidence assessing the impact of medical cannabis or cannabinoids when added to opioids among patients living with chronic pain	
• MAGiCapp (https://app.magicapp.org/#/guideline/MMYP)	
▪ Expanded version of the results with a multilayered recommendation, evidence summaries, and decision aids for use on all electronic devices	

Beteiligung von Patienten

Systematische Übersicht und Metaanalyse aus RCTs zu Fragen der Wirksamkeit von CBA

Systematische Übersicht aus klinischen Langzeit-Studien zu Fragen der Sicherheit von CBA

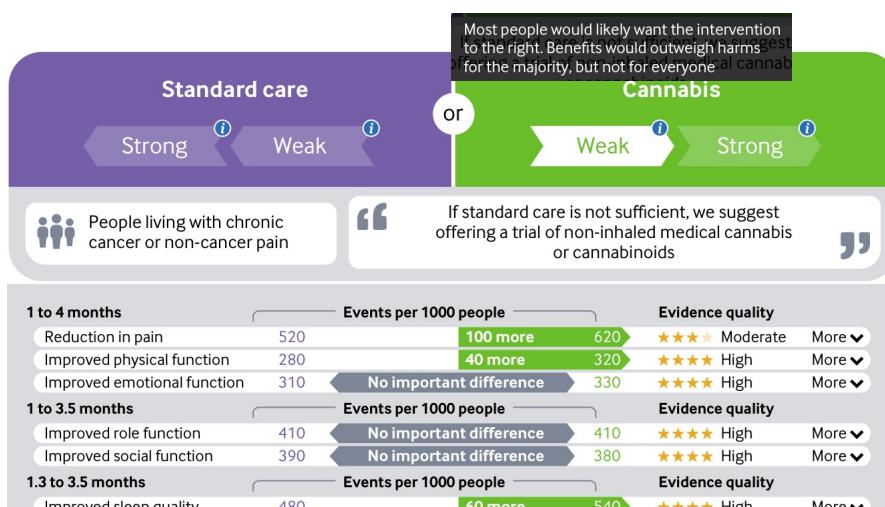
Systematische Übersicht aus Mixed-Methods-Studien zu Antworten von Patienten, die CBA einsetzen

Systematische Übersicht und Metaanalyse aus RCTs und Beobachtungstudien zu Fragen des Opioid-Einsparpotentials von CBA

29

Cannabinoide für chronische Schmerzen: Eine Praxis-Leitlinie

Busse et al. BMJ 2021;374:n2040



30

Cannabinoide für chronische Schmerzen: Eine Praxis-Leitlinie
 Busse et al. BMJ 2021;374:n2040

- Wenn Standard-Behandlungen zur Therapie chronischer Schmerzen nicht ausreichend wirksam sind, kann ergänzend der Einsatz eines nicht-inhalativen Cannabinoids erwogen werden.
- Es besteht eine mäßige bis hohe Evidenz dafür, dass unabhängig von der Schmerzursache Cannabinoide bei einigen Patienten mit chronischen Schmerzen zu einer erheblichen Verbesserung von Schmerz, der physikalischen Funktion und der Schlafqualität beitragen können.
- Es besteht eine mäßige bis hohe Evidenz dafür, dass auf der Seite der Störwirkungen, zumeist selbstlimitierend und vorübergehend, bei einigen Patienten Schwindel, kognitive Beeinträchtigungen, Erbrechen, Schläfrigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Durchfall und Übelkeit auftreten können.
- Es besteht eine mäßige bis hohe Evidenz dafür, dass Menschen, die mit chronischen Schmerzen leben, medizinische Cannabisprodukte mit einem ausgewogenen Verhältnis von THC zu CBD bevorzugen oder Produkte mit hohem CBD-Gehalt.

31

Cannabinoide für chronische Schmerzen

“Es fühlt sich nicht mehr schlimm an. Es zieht einen auch nicht mehr so runter. Also man merkt, dass es da ist, aber es ist nicht schlimm. Es ... schmerzt nicht in dem Sinne. Man hat dann auch nicht mehr so diese Angst sich zu bewegen oder so dieses ... diese Schonhaltung, die man ja dann doch schon mal einnimmt.“

Patientin der Schmerzambulanz, 34 Jahre, FMS

“Restored Self”

Lavie-Ajayi M et al. Pain Med
 2019;20(11):2086-93

32

T1 In Deutschland verschreibungsfähige Fertigarzneimittel und Rezepturarzneimittel auf Cannabinoidbasis. Tabelle modifiziert nach [57]. Weitere Details zur konkreten Vorgehensweise, wenn ein cannabisbasiertes Arzneimittel verschrieben werden soll, finden sich unter [49].

Produkt	Inhalt	Anwendungsform und Dosierungen	Indikation	Status	
Nabiximols (Dickextrakt aus Cannabis sativa) Fertigarzneimittel	THC/CBD (+ Terpene, Flavonoide) Sublinguales Mundspray 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Sprühstoß	THC/CBD, Start mit 1 Sprühstoß Max. 12 Sprühstöße/d	Spastikbeschwerden bei MS nach Versagen anderer Muskelrelaxantien	Zugelassen (BtM)	Spastik
Nabilon Fertigarzneimittel	THC-Analog (1 mg = ca. 7,5 mg THC-Wirkung) 1 mg Kapseln	Start mit 1–2 mg p. o. Max. 6 Kapseln/d	Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung	Zugelassen (BtM)	Übelkeit/Erbrechen
Cannabidiol Fertigarzneimittel	CBD Lösung 100 mg/ml	Start mit 2,5 mg/kg KG 2 ×/d p. o. Max. 20 mg/kg/KG/d	Adjuvante Behandlung ab 2 Jahren bei: Dravet-Syndrom Lennox-Gastaut-Syndrom Tuberöse Sklerose	Zugelassen	Epilepsie

33

Zusammenfassung

- **Das ECS besteht aus Rezeptoren, endogenen Liganden und einem Enzymsystem**
- **Das ECS reguliert eine große Vielzahl überlebenswichtiger Funktionen des Organismus**
- **Cannabinoide wurden in Dtl. für Spastik bei MS, gegen Übelkeit bei Krebstherapie und zur Behandlung seltener Epilepsieformen zugelassen**
- **Klinische Daten weisen auf eine individuell unterschiedliche Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen hin**
- **Die Kombination aus THC/CBD/Terpene/Flavonoide kann wirksamer und verträglicher sein als THC alleine (Entourage)**
- **Weitere Indikationen können erwartet werden (z.B. bei metabolischem Syndrom)**

34