



**UNIVERSITÄT
DES
SAARLANDES**

Zentrum für altersübergreifende Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. S. Gottschling

Effekt und Wirksamkeit von Cannabinoiden in stationärer und ambulanter Schmerzmedizin und Palliative Care - eine retrospektive Analyse

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von

Rebecca Maria Angresius

geboren am 16.12.1994 in Mainz

Tag der Promotion: 13.12.2023

Dekan: Prof. Dr. med. M.D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Gottschling, Prof. Dr. rer.nat. U. Boehm

Betreuerin: Dr. K. Welsch

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung	VII
Abstract.....	IX
Background:	IX
Aim:.....	IX
Methods.....	IX
Results.....	IX
Conclusion:.....	X
1. Einleitung	1
1.1 Einblick in die Behandlung chronischer Schmerzen, Kinderschmerztherapie und Palliativmedizin.....	3
1.2 Cannabinoide	7
1.2.1 Terminologie	7
1.2.2 Historie von Cannabis und Cannabinoiden	9
1.2.3 Das Endocannabinoidsystem.....	11
1.3 Cannabisarzneimittel	18
1.3.1 Übersicht	18
1.3.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	19
1.3.3 Applikationsformen	23
1.3.4 Risiken und Nebenwirkungen.....	24
1.3.5 Indikationen und Kontraindikationen	28
1.3.6 Wirksamkeit und Sicherheit in der Schmerzbehandlung.....	33
1.3.7 Pädiatrische Indikationen	36
1.3.8 Gesellschaftliche Auswirkungen und politisch-rechtliche Rahmenbedingungen	39
1.4 Zielsetzung	43
2. Materialien.....	45
2.1 Studienpopulation.....	45
2.2 Datenerhebung.....	46
3. Methoden.....	47

3.3	Statistische Auswertung	49
4.	Ergebnisse	50
4.3	Allgemein	50
4.4	Prüfung der Normalverteilung	54
4.5	Ambulante Kohorte.....	56
4.6	Stationäre Kohorte.....	60
5.	Diskussion	64
6.	Ausblick zukünftiger Forschung	69
	Literaturverzeichnis	72
	Anhang.....	84
	Danksagung.....	85
	Eidesstattliche Erklärung.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Historischer Zeitstrahl der Meilensteine der Cannabis- und Cannabinoid-Forschung	9
Abbildung 2 Retrograde Signalübertragung durch Endocannabinoide	15
Abbildung 3 Medizinische Indikationen von Cannabisarzneimitteln und potentielle kurz- und langfristige Nebenwirkungen.....	29
Abbildung 4 Indikationen des Cannabisarzneimittel.....	50
Abbildung 5 Übersicht des Wirkerfolgs in unterschiedlichen Schmerzarten	51
Abbildung 6 Übersicht der fehlenden Wirksamkeit in unterschiedlichen Schmerzarten.....	52
Abbildung 7 Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm zur Testung auf Normalverteilung des Patientenalters bei Therapiebeginn bei ausgebliebener Wirkung des medizinischen Cannabis	55
Abbildung 8 Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm zur Testung auf Normalverteilung des Patientenalters bei Therapiebeginn bei erzielter Wirkung des medizinischen Cannabis	55
Abbildung 9 Wirkerfolg in der ambulanten Kohorte	56
Abbildung 10 spezifizierte Wirksamkeit (via HCal-Score) von medizinischem Cannabis im outpatient Setting.....	59
Abbildung 11 Wirkerfolg in der stationären Kohorte	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Angewandte Pharmakologie von Cannabisprodukten nach Applikationsroute	20
Tabelle 2 Demographische Daten der Patienten Kohorte	53
Tabelle 3 Wirkung bei ambulant betreuten Patienten	58
Tabelle 4 Wirkung bei hospitalisierten Patienten	62

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AE	Adverse events/unerwünschte Ereignisse
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CAM	Complementary and alternative medicine/komplementäre und alternative Medizin
CBD	Cannabidiol
CBDV	Cannabidivarin
CBM	Cannabis-Medikamente
CKD	Chronic Kidney Disease/Chronische Nierenerkrankung
DDIs	Drug-Drug-Interactions/Arzneimittelwechselwirkungen
eCBs	Endocannabinoide
ECS	Endocannabinoid-System
ESKD	End-stage Kidney Disease/terminale Niereninsuffizienz
HCal-score	Homburg Cannabis Impact score
ICD	International Classification of Diseases/Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
QOL	Quality of life/Lebensqualität
THC, Δ^9 -THC	Tetrahydrocannabinol, (-)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
WHO	World Health Organisation/Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Aus der vorliegenden Studie geht hervor, dass Cannabis Medikamente als unterstützende und ergänzende Behandlungsform bei chronischen Schmerzen, Übelkeit, wie auch Anorexie, Epilepsie, bei neuropsychiatrischen Erkrankungen und Symptomen, Parkinsonsymptomatik, im Rahmen der Schmerz- und Palliativmedizin, einen positiven und möglichen synergistischen Wirkerfolg liefern.

Die verordneten Cannabis-basierten Medikamente wurden insgesamt gut toleriert, zeigten in allen angewandten Indikationen einen Wirkerfolg und wenige, als mild einzustufende, Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse unserer Daten liefern Beweise, dass die Behandlung mit Cannabisarzneimittel im Schmerzkontext und der Palliative Care sicher zu sein scheint und einen Benefit für Patienten mit vielen Diagnosen bieten könnte.

Eine ausbleibende Wirkung führte eher zu Therapie-Abbrüchen als zu unerwünschten Ereignissen. Daraus resultiert, dass ein Therapieversuch bei den beschriebenen Symptomatiken in standardisierter Art und Weise in Erwägung gezogen werden sollte und hingegen die Angst vor Nebenwirkungen zu vernachlässigen ist.

Entsprechend unserer Ergebnisse sollten, insbesondere Patienten mit lebensbedrohenden Erkrankungen, bei der Etablierung des Schmerzkonzepts, über die Möglichkeit einer Behandlung mit cannabisbasierten Medikamenten aufgeklärt werden und nicht zuerst mehrere refraktäre Therapieversuchen durchstehen müssen.

Schwer zu evaluieren ist das Ausmaß an Schmerz- und Symptomreduktion, da sowohl Schmerzempfinden individuell als auch die objektive Einschätzung der Schmerzintensität schwierig messbar sind. Wir können keine Aussage über den Wirkungsgrad der Symptomlinderung machen, dennoch ist diese selbst in einem mittleren/leichten Niveau eine Verbesserung in Richtung mehr Lebensqualität.

Aus unserer Untersuchung geht auch nicht hervor, in welchem Ausmaß medizinisches Cannabis in alleiniger Verabreichung zu einer Symptomlinderung beiträgt und wie ein langfristiger Wirkerfolg über mehrere Jahre einzuschätzen ist. Dies gilt es, weiterhin zu spezifizieren.

Aufgrund der Komplexität palliativer Erkrankungen und der Diskrepanz zwischen verschiedenen Krankheitsstadien erscheint es uns unwahrscheinlich, dass

Cannabisarzneimittel vollkommen standardisiert oder als alleinige Therapiemethode der ersten Wahl eingesetzt werden können.

Im frühen Stadium einer terminalen Erkrankung bedarf es häufig weniger Komedikation und, unserer Erfahrung nach, schafft der frühe Einsatz von Cannabis-Präparaten eine nebenwirkungsarme Symptomlinderung. Dies steht im Kontrast zur langwierigen schwierigen Etablierung eines komplizierten Schmerzkonzeptes.

Die Möglichkeit, medizinisches Cannabis zur Behandlung von Schmerzen zugänglicher zu machen, ebenso wie eine verbesserte, vorrangige Integration in Schmerz- und Palliativ-Care Leitlinien, würde möglicherweise vielen Patienten den Leidensweg verkürzen.

Das zunehmende Verständnis der Schäden, die mit einem Opioid Langzeitkonsum verbunden sind sowie der bescheidene Nutzen bei spezifischen Schmerzarten, sollte die Einstellung zur Anerkennung der Therapiealternative mit Cannabis Medikamenten verändern.

Wir hoffen, dass sich unsere Ergebnisse auf die Evidenz der Verwendung von cannabisbasierter Therapie auswirken wird. Daneben könnten unsere Ergebnisse unterstützend und konstruktiv zur laufenden öffentlichen Debatte über die Legalisierung von medizinischem Cannabis beitragen.

Letztlich könnte die vorliegende Arbeit die Planung künftiger klinischer Studien erleichtern, die erforderlich sind, um die geeignete Verwendung von Cannabinoiden besser zu erklären, zu verstehen und zu etablieren.

Effect and efficacy of cannabinoids in inpatient and outpatient pain medicine and palliative care - a retrospective analysis.

Abstract

Background:

Real-world evidence of Cannabis based medicine, the use and impact in inpatient and outpatient patient pain management and palliative care has not been sufficiently empirically addressed.

Aim:

We undertook this observational study to determine the efficacy and safety of cannabis-based medicine as a treatment for a variety of indications, in the context of chronic pain and palliative care management in the outpatient and inpatient setting.

Methods:

This retrospective observational study examined 600 participants suffering from symptoms like pain, neuropsychiatric symptoms (anxiety, apathy, depression, and varia), nausea/emesis, lack of appetite/cachexia and wellbeing, prescribed with a Cannabinoid treatment in the inpatient (N=400) and ambulatory (N=200) setting at the University clinic of Saarland in Homburg, Germany. Data were collected at baseline of patient files at different points of time (between 1 day up to 3 years) after treatment initiation. Groups were formed based on primary indication of the cannabis treatment and additional information about the type of pain suffering.

Results:

A total of 600 patients' data were collected and analyzed (51.2%, n=307, female), mean age at initiation of therapy 59.18 years (SD = 0.84, median = 64 years, minimum = 1, maximum = 95). An indication of previous duration of use was present in 47% of the cohort. The median duration of use at the time of recording was 30 days (minimum = 1, maximum = 1800), although 41.2% (n=247) of patients continued to use the cannabis drug beyond the time of recording.

Quantitative results indicated that, in 89.7% of the treated patients cannabinoids provide an effective symptom relief in at least two of the reported symptoms, in 10.3% (n=62) the effect was absent. 6% (n=36) of all subjects discontinued the initiated therapy. Adverse symptoms occurred in 19.4% (n=7) of them.

The qualitative improvement of symptoms was independently of the type of pain (*nociceptive, neuropathic, nociplastic, mixed*) as well as in cancer pain and non-cancer pain recorded.

In 89% (n=356) of patients with cancer-related pain, cannabinoids achieved a successful effect, whereas 11% (n=44) of this group missed an effect.

In pain patients with non-cancer pain, 9% (n=18) lacked an effect, whereas 91% (n=182) reported a positive effect. There was no significance, using the Chi2 coefficient (Chi-square = 0.576, $p = 0.448$, n=600), supporting the assumption that cannabis medicines are effective for both cancer-related pain and non-cancer-related pain. Furthermore, there is no association between a successful effect and subdivided pain types (*nociceptive, neuropathic, nociplastic, mixed*) (chi-square = 2.622, $p = 0.219$).

Merely 10.3% did not benefit of the therapy because of an absent effect. Reports of adverse effects were uncommon (6.3%) and as mild to classify. A dependence of the occurred adverse events to the primary indication ($p = 0.476$) could not be traced, nor to the polymedication ($p = 0.679$), nor to the maximum single and daily dose (all $ps > 0.533$), nor to potential contraindications (Chi square = 3.200, $p = 0.083$). Furthermore, no correlation of the mode of application to side effects ($p = 1.0$) or to the choice of cannabis drug (all $ps > 0.120$) was confirmed.

Conclusion:

This retrospective observational study suggests that medical cannabis treatment is effective in treating various symptoms related to a wide range of medical conditions. The results of this study substantiate the increasing usage of cannabis based medicine, the valuable effectiveness particularly in pain management and palliative care and the linked benefit from the multifaced impact of the therapy, without the patient being exposed to serious side effects. First were patients treated for whom conventional therapeutics were unacceptable due to insufficient efficacy or major side effects. Therefore, we can make the statement that cannabis is a safe and effective adjunctive therapy option to the regular pain medication of the WHO scheme. It is necessary to investigate to what extend the therapy method could detach the early implementation of opioids in chronic pain management and beware patients of the serious side effects accompanying opioids. As well as how could be medical cannabis implemented in treatment regimes, for chronic pain in national and international guidelines.

1. Einleitung

Cannabis als Arzneimittel oder medizinisches Marihuana bildet ein kontroverses Thema, insbesondere auf öffentlich-gesellschaftlicher Ebene, angeheizt durch soziale Medien, auf politisch-legislativer Ebene und auf wissenschaftlich-medizinischer Ebene, wobei in den letzten Jahren landesweit unter großer Aufmerksamkeit diskutiert wurde.

Die Cannabispflanze gilt als wohl die älteste Medizin der Welt und wurde seit Jahrtausenden vor allem in China und Indien eingesetzt. Die vielfältige Anwendung als Arzneimittel und die daraus resultierenden weitreichenden Therapieoptionen bilden ein polarisierendes Konzept, das von Mythen und falscher Auffassung umgeben wird. Daraus resultieren Kontroversen über die rechtlichen, ethischen und gesellschaftlichen Implikationen des Konsums, die Indikationsstellung, das Rezeptieren sowie die sichere Verabreichung, Verpackung und Abgabe.

Gegenwärtig ist bekannt, dass Endocannabinoide in der Pathologie vieler Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen und somit als Ziel einer effektiven Therapieoption ins Auge gefasst werden müssen.

Bislang werden Cannabisarzneimittel größtenteils im „off-label use“ zur symptomatischen Behandlung von Erbrechen, Schmerzen, Entzündungen, Multipler Sklerose, Anorexie, Epilepsie, Glaukom, Schizophrenie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom und dem Tourette-Syndrom eingesetzt. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass sie das Fortschreiten neurodegenerativer Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Parkinson, und Alzheimer verlangsamen könnten (Glass et al., 2000).

Darüber hinaus hemmt insbesondere das Cannabinoid CBD die Vermehrung von Brustkrebszellen (McAllister et al., 2011). In Tierversuchen zeigte sich, dass THC das Wachstum des Glioblastoma multiforme bremst (Kyriakou et al., 2021).

Der vielfältige potenzielle Einsatz von medizinischem Cannabis ist jedoch in der praktischen Anwendung bisher nicht etabliert, denn auf der Grundlage begrenzter klinischer Daten wird es lediglich nachrangig oder als Dritt-/ Viert-Linien Medikation in sehr begrenzten Anwendungsgebieten in Leitlinien festgehalten und es fehlt an Anwendungsempfehlungen.

Im vergangenen Jahr, 2021, wurde die Legalisierung von Cannabis im Wahlkampf zur Bundestagswahl häufig thematisiert und debattiert sowie als fester Bestandteil in den Wahlprogrammen von allen führenden Parteien festgehalten. Wie und ob zeitnahe neue Rechtslagen und Regulierungen den Konsum in Freizeit oder die Behandlungsoptionen

verändern, ist bislang noch unklar. Dennoch gilt es, den Freizeitkonsum und damit einhergehende Probleme und Folgeschäden klar von der therapeutischen Anwendung abzugrenzen.

Das häufig diskutierte Missbrauchspotenzial pflanzlicher Cannabinoide sollte durch die ausschließliche Verwendung von Präparaten mit kontrollierter Zusammensetzung und die sorgfältige Auswahl des Verabreichungsweges und der täglichen Maximaldosis begrenzt sein. Es wird dargelegt, weshalb das Interesse an Cannabis als pflanzliches Medikament und in synthetischer Verarbeitung in Arzneimitteln hoch ist und inwiefern das vielversprechende Therapeutikum auf das physiologisch ausdrücklich relevante Cannabinoid-System abzielt.

Die vorliegende Arbeit soll eine umfassende Übersicht geben über den möglichen unbedenklichen Einsatz von Cannabinoiden bei bestimmten Krankheitssymptomen im Rahmen der Schmerzmedizin und Palliative Care und die nebenwirkungsarme wirkeffektive Therapie belegen.

Schließlich werden Hypothesen diskutiert, warum medizinisches Cannabis häufiger in das Therapieschema der Patienten implementiert werden sollte. Die Behandlung kommt vor allem auch Patienten zugute, für die herkömmliche Therapeutika wegen unzureichendem Wirkerfolg oder großer Nebenwirkungen unzumutbar sind. Die klinischen Ergebnisse generieren wichtige Erkenntnisse für internationale Überlegungen zum standardisierten Einsatz von Cannabismedikation über die aktuell begrenzt zugelassenen Indikationen hinaus.

Die Integration von Cannabis-basierten Arzneimitteln als eine synergistische oder alternative Therapiemethode in Leitlinien, nicht erst als Dritt-/ oder Viert-Linien Medikation des chronischen Schmerzkonzepts sowie im Palliativ Care- Management könnte Patienten vor einer langen Leidensgeschichte durch diverse ineffektive Therapieverfahren mit teilweise bedeutenden Nebenwirkungen bewahren und Leidensdruck erfolgreich lindern.

1.1 Einblick in die Behandlung chronischer Schmerzen, Kinderschmerztherapie und Palliativmedizin

Schmerztherapie

Schmerz ist ein globales Problem, das die Lebensqualität vieler Menschen erheblich beeinträchtigt (Goldberg & McGee, 2011; Rice et al., 2016) und darüber hinaus seit mehr als 30 Jahren eine der Hauptursachen für die weltweite, nicht tödliche Gesundheitsbelastung (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018).

Schätzungsweise liegt die Prävalenz chronischer Schmerzen zwischen 11 % und 40 % der Bevölkerung (Stella et al., 2021). Allein in Deutschland fallen jährlich indirekte und direkte Kosten in Höhe von 49 Milliarden Euro ausschließlich für Rückenschmerzen an (Wenig et al., 2009). In den Vereinigten Staaten sind es schätzungsweise sogar mehr als 500 Milliarden U.S. Dollar pro Jahr (Gaskin & Richard, 2012). Nicht nur die Kostendimension der Inanspruchnahme, sondern auch das Ausmaß der erforderlichen medizinischen Behandlung und die erschwerte Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen sind kritisch zu sehen.

Die International Association for the Study of Pain definiert Schmerz als eine persönliche, unangenehme, sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung einhergeht oder dieser ähnelt (Treede, R. D., 2018).

Ergänzend sind zum Verständnis der Etymologie weitere wichtige Hinweise angehängt:

Schmerz und Nozizeption sowie die Wahrnehmung von Reizen sind unterschiedliche Phänomene, denn Schmerz lässt sich nicht ausschließlich aus der Aktivität der sensorischen Neuronen ableiten. Die Lebenserfahrungen jedes Einzelnen prägen das Konzept des individuellen Schmerzes, weshalb es respektiert werden sollte, wenn eine Person eine Erfahrung als Schmerz bezeichnet (Fillingim, 2017).

Prinzipiell haben Schmerzen eine adaptive Funktion, können sich aber dennoch negativ auf die Funktion und auch das soziale und psychologische Wohlbefinden auswirken. Komplexe kognitive und kommunikative Verhaltensweisen können Schmerzen zum Ausdruck bringen. Die verbale Beschreibung ist nur eine davon, weshalb die Unfähigkeit zu kommunizieren keinesfalls das Schmerzempfinden ausschließt ("International Association for the Study of Pain | IASP," 2022).

Schmerz kann auf unzählige Art und Weise klassifiziert werden: nach anatomischer Lokalisation, Körpersystem, Dauer, Schwere, Häufigkeit und Ätiologie (Cole, 2002).

In der Regel unterscheidet man drei Typen von Schmerz: Nozizeptive, neuropathische und entzündliche Schmerzen basierend auf drei Merkmalen: den Symptomen, den pathophysiologischen Mechanismen und den Syndromen (Yam et al., 2018). Zeitlich beschrieben können Schmerzen akut, chronisch, intermittierend oder als eine Kombination der drei auftreten.

Die Definition von chronischem Schmerz ist nicht eindeutig: Schmerz wird als chronisch anerkannt, wenn er den regulären Heilungsverlauf überschreitet (Bonica & Hoffman, 1954). Aus standardisierten Gründen wird jedoch typischerweise in der Literatur chronischer Schmerz als länger oder wiederkehrend innerhalb von drei bis sechs Monaten definiert (Treede et al., 2019; Treede, R.-D. et al., 2015).

Eine systematische Klassifizierung von chronischen Schmerzen, gemäß dem 2018 zuletzt aktualisierten Inhaltsmodell der WHO zur einheitlichen ICD-Codierung, unterscheidet zwischen chronisch primären und chronisch sekundären Schmerzsyndromen und integriert existierende Schmerzdiagnosen, die Schwere des Schmerzes, den zeitlichen Verlauf und Hinweise auf psychologische und soziale Faktoren (Treede et al., 2019).

Die vier häufigsten Ursachen von Schmerzen sind Krebserkrankungen, Osteo- und Rheumatoide Arthritis, Operationen und Verletzungen inklusive Wirbelsäulenproblemen. Diese komplexen unterschiedlichen Ätiologien haben zur Folge, dass Schmerzen eine transdisziplinäre Angelegenheit sind (Goldberg & McGee, 2011). Die durchschnittliche Dauer der Belastung durch chronische Schmerzen beträgt sieben Jahre (International Association for the Study of, 2022). Daraus resultieren vielfältige psycho-soziale Folgeerscheinungen, unter anderem depressive Episoden, Angstzustände, Arbeitsunfähigkeit, gestörtes Sozialvermögen bis hin zu Suizidgedanken.

Eine angemessene Schmerzbehandlung ist ein Menschenrecht, weshalb es in der Pflicht jedes Gesundheitssystems liegt, diese zu gewährleisten (Bond et al., 2006).

Schmerzmedizin befasst sich multifaktoriell mit dem Management von chronischen Schmerzen. In einem Stufenkonzept arbeitet man zunächst am Alltagsverhalten der Patienten, durch zum Beispiel Selbstmanagement, Physiotherapie, Veränderung der Lebensbedingungen, sportlichen Aktivitäten, Ernährung und Psychotherapie. Erst anschließend sollten Medikamente zur Linderung der Beschwerden eingesetzt werden.

Grundsätze der Arzneimittelauswahl sind: die Art der Schmerzen, der medizinische Status (beispielsweise kardiovaskuläre, hepatische, renale und kognitive Funktionen), mögliche

Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen weiterer Medikation, die Arzneimittel-Clearance und die Compliance.

Eine besondere Komplexität erfordert die Kinderschmerztherapie. Kinder mit chronischen Schmerzen durchlaufen von der Diagnosefindung bis zur spezifischen Schmerztherapie häufig einen langwierigen, insuffizienten Prozess. Von der Herausforderung des Erkennens und Quantifizierens der Schmerzen bis hin zur adäquaten multimodalen Therapie waren in einer Studie des Deutschen Kinderschmerzzentrums im Extremfall 28 Arztkontakte notwendig (Sator, 2021).

Ein weiteres großes Problem im Bereich der Kinderschmerztherapie sind nicht zugelassene Medikamente, mit denen im No-Label-Use gearbeitet wird, da es keine Studien und folglich keine Daten, unter anderem zu Dosierungsangaben, gibt.

Palliativmedizin

Sowohl die American Cancer Society als auch das Center to Advance Palliative Care (CAPC) definieren Palliativmedizin als die spezialisierte medizinische Versorgung von Menschen, die mit einer lebenslimitierenden Krankheit leben. Die Betreuung konzentriert sich auf die Symptom- und Stresslinderung mit dem Ziel, die Lebensqualität sowohl des Patienten als auch die seiner Familie zu verbessern (Center to advance palliative care, 2022; "Palliative Care | American Cancer Society," 2022).

In vielerlei Hinsicht kann sich eine Krankheit als schwerwiegend darstellen: wenn sie lebensbedrohlich oder unheilbar ist, mit schwierig zu behandelnden Symptomen einhergeht, lange Symptompersistenz vorherrscht oder mehrere Krankenhausaufenthalte notwendig werden. Dadurch wird die Lebensqualität eines Patienten drastisch verändert und eingeschränkt.

Eines der berühmtesten Zitate von Cicely Saunders (1918 - 2005), einer englischen Ärztin und der Begründerin der modernen Palliativmedizin, lautet: *„Es geht nicht darum, dem Leben mehr Tage zu geben, sondern den Tagen mehr Leben“* und ist wegweisend für die Grundhaltung der Palliativmedizin. Saunders beschäftigte sich vorrangig mit den Bedürfnissen des Kranken, nicht mit deren Prognose. Palliativmedizin ist in jedem Stadium einer schwerwiegenden Krankheit und in jedem Alter geeignet (Center to advance palliative care, 2022). Die psychologischen, physischen, sozialen und spirituellen Komponenten der Patientenversorgung im jeweiligen kulturellen Kontext werden dabei berücksichtigt (Tatum & Mills, 2020).

Ein speziell geschultes Team aus Ärzten, Krankenschwestern und anderen Fachleuten, wie beispielsweise Therapeuten oder Seelsorgern, bietet dem Patienten, neben der kurativ ausgerichteten Therapie, eine zusätzliche Unterstützung, um die Symptomlast zu senken.

So kümmert sich auch das Zentrum für altersübergreifende Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie in Homburg um Krankheitsmerkmale wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Inappetenz, Anorexie und Spastik. Außerdem erfasst die ganzheitliche Behandlung körperliche Beschwerden, wie akute und chronische Schmerzen jeglicher Ätiologie, und neuropsychiatrische Symptome wie Angst, Unruhe, depressive Verstimmungen oder Schlafstörungen. Auch soziale und spirituelle Bedürfnisse werden im Rahmen der Behandlung berücksichtigt.

Die Liste der unentbehrlichen Medikamente der WHO für die Palliativversorgung zeigt, dass durch den umsichtigen Einsatz derzeit verfügbarer Medikamente die meisten Symptome gelindert werden und einige auch vollständig kontrolliert werden können. Dennoch ist die Symptomkontrolle von Millionen von Menschen, selbst bei optimalem Einsatz der derzeit zugelassenen Medikamente, immer noch inakzeptabel (Carrow et al., 2017).

Viele Patienten leiden unter unerwünschten Ereignissen durch eine Polypharmazie von Primärmedikation mit Nebenwirkungen; auf diese folgen symptomkontrollierende Medikamente, die oft den symptomatischen Nutzen überschreiten (Davies et al., 2020). Daher bedarf es einer beschleunigten Forschung und Zulassung neuer Medikamente und Therapieformen, die komplexere Funktionen erfüllen. Einen möglichen Ansatz bieten hier Medikamente aus dem Bereich der Cannabinoide.

1.2 Cannabinoide

1.2.1 Terminologie

Die aktuelle politische, wissenschaftliche und gesellschaftliche Debatte über das umfangreiche Thema Cannabis und Cannabinoide ist unter anderem durch Verwendung einer inkonsequenten und oftmals unangemessenen Terminologie geprägt.

Die Pflanzengattung Hanf (*lateinisch, wissenschaftlich Cannabis*) gehört der Familie der Hanfgewächse (*Cannabaceae*) an und gehört zu den ältesten Nutz- und Zierpflanzen der Erde. Unter Gewöhnlichem Hanf oder Echtem Hanf (*Cannabis sativa; Cannabis indica, Cannabis ruderalis*) versteht man eine Pflanzenart dieser Gattung.

Die verschiedenen Bestandteile der Pflanze: Harz, Fasern, Blüten, Blätter und Samen werden, je nach verwendeter Art der Gattung, zu verschiedenen Produkten verarbeitet und fälschlicherweise häufig gleichermaßen bezeichnet.

Haschisch (von arabisch *يش*, DMG *ḥašīš*-Gras) ist das braune Weichharz, welches aus den Blütenständen oder Infloreszenzen der weiblichen Cannabispflanze extrahiert werden kann und gelegentlich zu Blöcken oder Platten gepresstem Extrakt verarbeitet wird. Dieser Teil der Pflanze enthält die meisten Harzdrüsen (*Trichome*), welche mit der psychoaktiven Cannabinoidsäure Tetrahydrocannabinol ((-)-trans isomer der Δ -9-tetrahydrocannabinol; THC) gefüllt ist, die die berauschend empfundene Wirkung hervorruft.

Marihuana, umgangssprachlich auch verbreitet als Gras, Weed, Pot, Ganja, Mary Jane oder Ott bekannt, bezeichnet die getrockneten, harzhaltigen Blüten sowie die blütennahen, kleinen Blätter der weiblichen Hanfpflanze (Dudenredaktion, 2014; Thierbach, 2013).

Gepresst aus den Samen kann Hanföl, ein fettes Speiseöl, gewonnen werden, welches einen hohen Nährstoffgehalt durch ungesättigte Fettsäuren (etwa 80% der Fettsäuren) und Proteine (etwa 25 %) enthält und, anders als das Harz der Pflanze, keine wesentlichen Mengen an THC aufweist (Smeriglio et al., 2016).

Abzugrenzen ist das ätherische Hanföl (engl. *Cannabis flower essential oil*), welches aus den destillierten Blättern und Blüten gewonnen wird und in Lebensmitteln und Kosmetika verarbeitet wird. Darüber hinaus gibt es das Haschisch Öl (auch THC-Öl, Haschöl). Es wird dem Namen folglich auch aus dem Harz der Infloreszenzen gewonnen und enthält daher ebenfalls das THC-haltige Harzextrakt. Letzteres findet Verwendung in Arzneimitteln oder wird als Rauschmittel konsumiert.

In Cannabispflanzen wurden bis dato mehr als 500 Inhaltsstoffe und chemische Verbindungen, wie beispielweise Terpene, Phenole, Fettsäuren, Aminosäuren, Kohlenwasserstoffe, Zucker und andere identifiziert (Gould, 2015; Radwan et al., 2015; Upton & ElSohly, 2013). Darunter sind die Cannabinoide und Terpenoide die wichtigsten Gruppen. Bei Cannabinoiden (oder auch Cannabinoid-Liganden) handelt es sich um Transformationsprodukte, chemisch definierte Einzelverbindungen, welche entweder natürlich (Phytocannabinoide) aus Pflanzen gewonnen oder isoliert synthetisch oder halbsynthetisch hergestellt werden können und Affinität für und Aktivität an körpereigenen Cannabinoid-Rezeptoren aufweisen (Finn et al., 2021). Das wohl bekannteste Phytocannabinoid ist das psychoaktive THC. Von großem therapeutischem Interesse sind daneben die isolierten Inhaltsstoffe ohne psychotrope Wirkung, wie das Cannabidiol (CBD) und das Cannabidivarin (CBDV) (Alves et al., 2020).

Das Endocannabinoidsystem (ECS) ist ein weit verbreitetes neuromodulatorisches System, das in der Entwicklung des zentralen Nervensystems (ZNS), in der synaptischen Plastizität und in der Reaktion auf endogene und umweltbedingte Störungen eine wichtige Rolle spielt. Es setzt sich aus Cannabinoid-Rezeptoren (CB1 und CB2), endogenen Cannabinoiden (Endocannabinoiden) und Enzymen zur Synthese und Katalyse der Endocannabinoiden zusammen (Lu & Mackie, 2016).

Medizinisches Cannabis oder medizinisches Marihuana ist pflanzliches Cannabis, welches zu medizinischen Zwecken eingenommen wird, unabhängig davon, ob eine klinische Diagnose gestellt wurde und nicht zwingend unter ärztlicher Aufsicht. Jeder Humanmediziner mit der Befugnis Betäubungsmittelrezepte auszustellen, kann nach arznei- und betäubungsmittelrechtlichen Vorlagen pflanzliches Cannabis zur Einnahme verschreiben.

Unter Arzneimittel auf Cannabisbasis (Medizinal-Cannabis) versteht man registrierte, betäubungsmittelpflichtige medizinische Cannabisextrakte oder -produkte, die als Therapeutikum mit definiertem, standardisierten THC- und/oder CBD-Gehalt eingesetzt werden. Sie enthalten entweder keine oder allenfalls Spuren von Terpenen, Flavonoiden oder anderen Verbindungen (Finn et al., 2021). Klar davon abzugrenzen sind die zahlreichen sogenannten CBD-/Hanf-Öle oder Cannabisextrakte der Reformhäuser, Apotheken und Cannabisabgabestellen, die vorrangig im Internet als Nahrungsergänzungsmittel verkauft werden und deren THC-/CBD-Gehalt unter 0.2 % ist, sodass sie nicht unter das Betäubungsmittelrecht fallen.

1.2.2 Historie von Cannabis und Cannabinoiden

In der Geschichte gilt die Hanfpflanze als eine der ältesten Pflanzen, die für den menschlichen Gebrauch angebaut werden (Friedman & Sirven, 2017).

Einige Wissenschaftler spekulieren auf der Basis von geographischen Daten, Evolutionsmodellen und historischen Daten, dass Cannabis bereits im Pleistozän, vor Millionen von Jahren, seinen Nutzen fand (Pisanti & Bifulco, 2019). Archäologischen Beweisen zufolge wurden bereits 12.000 v. Chr. in Zentralasien die Fasern zur Herstellung von Seilen genutzt (Schultes, 1973). Die folgende *Abbildung 1* soll eine chronologische Übersicht zeigen.

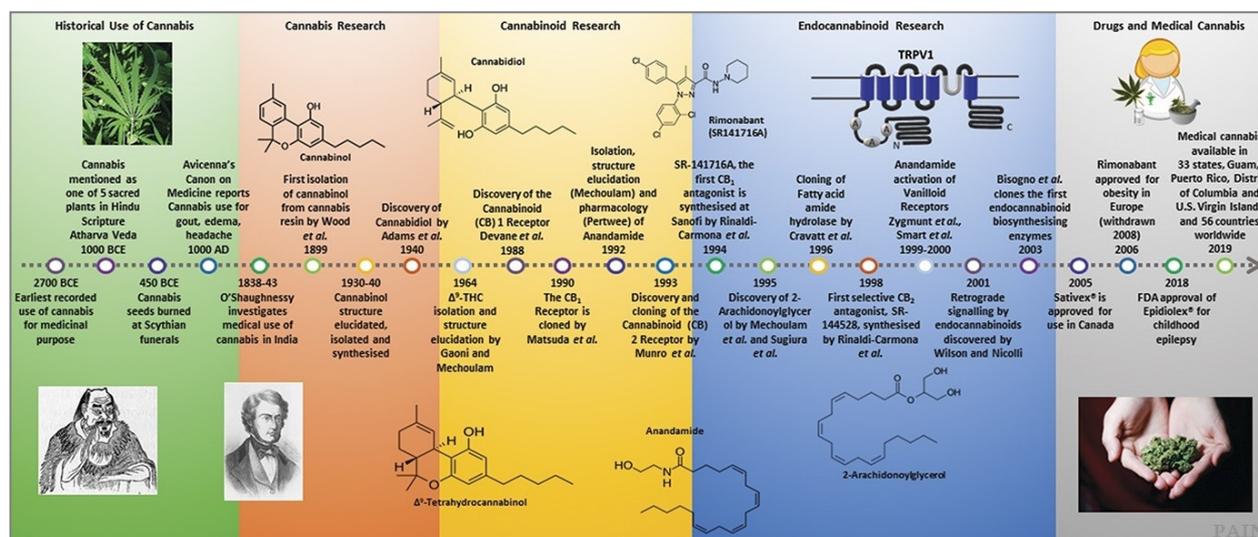


Abbildung 1 Historischer Zeitstrahl der Meilensteine der Cannabis- und Cannabinoid-Forschung. A historical timeline of key milestones in cannabis and cannabinoid research. Extrahiert aus (Finn et al., 2021).

Die erstmalig dokumentierte medizinische Verwendung der Hanfpflanze zur Behandlung von Krankheiten ließ sich in chinesischen Arzneibüchern aus dem 2. Jahrhundert v. Chr. finden. Diese Schriften werden Kaiser Shen Nung zugeschrieben, dem Vater der chinesischen Medizin, welcher um 2.700 v. Chr. lebte und für seine systematische Forschung an pflanzlichen Heilmitteln bekannt ist (Aldrich, 1997).

Im Jahr 1542 bezeichnete Leonhardt Fuchs Cannabis erstmalig als *Cannabis sativa*. Die Einführung in die britische medizinische Praxis als Analgetikum, Antispasmodikum, Antiemetikum und Hypnotikum unter W.B. O'Shaughnessy fand im neunzehnten Jahrhundert statt (Ley, 1843).

Erste pharmakologische Experimente mit einzelnen Cannabinoiden wurden im frühen 20. Jahrhundert durchgeführt. Die Struktur von Cannabidiol wurde in den 1930er Jahren von R.S.

Cahn beschrieben und die erstmalige chemische Synthese von Cannabidiol (CBD) gelang 1940 in den Laboren von R. Adams (USA) und L. Todd (Großbritannien) (Pertwee, Roger G., 2006).

Im Jahr 1964 gelang die Isolation von THC, welche den Anstoß zur Erforschung des Wirkmechanismus und der Pharmakologie gab. 1988 wurde der erste Cannabinoid-Rezeptor (CB1) im Rattenhirn entdeckt, geklont und charakterisiert (Devane et al., 1988). Kurz darauf wurde die Lokalisation im menschlichen Gehirn nachgewiesen (Glass, M. et al., 1997).

Ein zweiter Cannabinoid-Rezeptor (CB2) wurde fünf Jahre später in einer menschlichen promyelozytären leukämischen Zelllinie geklont und in der Rattenmilz charakterisiert (Munro et al., 1993). Als Folge der Existenz von Cannabinoid-Rezeptoren über mehrere Spezies unterstellte man die Existenz endogener cannabisähnlicher Moleküle, die an diesen Rezeptoren binden und sie modulieren.

Die Bestrebungen zur Identifizierung dieser endogenen Liganden erfolgten von 1992 bis 2002: N-Arachidonylethanolamid (Anandamide, (AEA)) (Devane et al., 1992) und 2-Arachidonoylglycerin (2-AG) (Mechoulam et al., 1995), 2-Arachidonyl-Glyceryl-Ether (Noladin ether, 2-AGE), O-Arachidonoyl-Ethanolamin (Virodhamin) und N-Arachidonoyl-Dopamin (NADA) (Bisogno et al., 2000; Huang et al., 2002).

Einen weiteren Meilenstein der Forschung brachte die Enthüllung selektiver Rezeptor-Antagonisten (Howlett et al., 2002). Der CB1-selektive Ligand SR141716A wurde 1994 von Rinaldi-Carmona et al. beschrieben und der CB2-selektive Ligand SR144528 trat 1998 erstmals in Erscheinung (Pertwee, R. G., 2005).

Die Erforschung des therapeutischen Potenzials einzelner synthetischer Cannabinoide (THC-Analoga), zunächst als Analgetika, begann bereits 1970 in England durch Pfizer (Pertwee, Roger G., 2006).

Von klinischem Interesse waren die antiemetische und appetitanregende Wirkung von Δ^9 -THC, worauf 1985 die synthetische THC-Formulierung Dronabinol (Marinol ®) und das synthetische Analogon Nabilon (Cesamet ®) auf den Markt kam. Die Zulassung sprach die US-amerikanische Food and Drug Administration aus. Beide Arzneimittel wurden zur Unterdrückung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie und später auch zur Behandlung von Anorexie in Verbindung mit Gewichtsverlust bei Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) zugelassen (Pertwee, Roger G., 2006).

Der Arzneistoff Nabiximol (Sativex ®) wurde 2005 entwickelt, insbesondere zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen. Zuerst wurde das Medikament in Canada als

Begleitmedikation zur symptomatischen Linderung bei Erwachsenen mit Multipler Sklerose freigegeben (Robson, 2005).

2011 wurde zum ersten Mal in Deutschland arzneimittelrechtlich ein Cannabis-Extrakt (Sativex®) zur medizinischen Anwendung zugelassen. Seither nimmt die Zahl der präklinischen und klinischen Studien zu, in denen der potenzielle Nutzen, die Wirksamkeit, die Sicherheit, aber auch die Nebenwirkungen von Cannabinoiden untersucht werden. Insbesondere die Berücksichtigung ethischer, rechtlicher, sicherheitstechnischer und methodischer Prinzipien machen die Umsetzung und Nutzung der Forschungsergebnisse in der Klinik zur Herausforderung.

1.2.3 Das Endocannabinoidsystem

Das komplexe Endocannabinoidsystem (eCB-System) entstand in allen Tieren, einschließlich Wirbeltieren (Säugetiere, Vögel, Reptilien und Fische) und wirbellosen Tieren (Seeigel, Muscheln, Fadenwürmer und andere), in der Phylogenese. Es ist an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt (Narouze, 2021) und eines der wichtigsten neuroregulatorischen Systeme des Körpers.

Zusammengesetzt ist das eCB-System aus endogenen Cannabinoid-Liganden (beispielsweise AEA and 2-AG), synthetisierenden und katabolisierenden Enzymen des Ligandenstoffwechsels (FAAH, MAGL) und mindestens zwei Cannabinoid Rezeptoren (CB1 und CB2), welche ubiquitär im Nervensystem, in inneren Organen, im Bindegewebe, in Drüsen und Immunzellen zu finden sind (Dingermann, 2021).

Dem Endocannabinoidsystem werden homöostatische Funktionen zugeschrieben, die den Menschen „essen, schlafen, entspannen, vergessen und (sich) schützen“ lassen (Di Marzo et al., 1998).

Es reguliert das angeborene und adaptive Immunsystem, Entzündungen, Schmerz/Analgesie, Stressreaktionen, Emotionen und Stimmungen, kognitive Funktionen, Gedächtnis und Löschen von Gedächtnis, Schlaf, Homöostase des Magen-Darm-Trakts, inklusive dem Appetit und Sättigungsgefühl, Übelkeit und Erbrechen, Magensekretion, viszerales Empfinden, GI-Motilität, Ionentransport, Darmentzündungen und Zellproliferationen im Darm, die Energie-Homöostase mit Lipid- und Glukosestoffwechsel, embryologische Entwicklung, Zyklus von Zelleben, Zytoprotektion, Neurotransmitter, Neuroschutz, neuronale Plastizität und noch viele andere Körperfunktionen (Ahmed & Katz, 2016; Izzo & Sharkey, 2010; Jarvis et al., 2017; O'Brien & Blair, 2021; Oláh et al., 2017).

Um die Relevanz des eCBS in der Pathologie vieler Krankheiten sowie die schützende Funktion bei bestimmten medizinischen Zuständen besser zu verstehen, werden nun einige Erkenntnisse der Grundlagenforschung näher betrachtet.

Cannabinoid-Rezeptoren

Die Cannabinoid-Rezeptoren sind rhodopsinartige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), die die präsynaptische Freisetzung von Neurotransmittern funktionell modulieren (Devane et al., 1988). Sie sind zudem für die Weiterleitung von Signalen aus dem extrazellulären Raum an intrazelluläre Signalmoleküle verantwortlich. Mindestens 12 Rezeptoren sitzen in ein und derselben Zelle an der Plasmamembran, wo sie eine extrazelluläre und eine intrazelluläre Bindungsstelle haben sowie im Zellkern (Maccarrone, 2020). Cannabinoid-Rezeptoren werden durch endogene Agonisten, die Endocannabinoiden (eCBs), aktiviert. Die Rezeptoraktivierung hängt stark von der zellulären Konzentration der eCBs ab, beeinflusst vom Gleichgewicht zwischen Synthese und Katabolismus sowie biosynthetischen und hydrolytischen Enzymen (Zou & Kumar, 2018).

Der Cannabinoidrezeptor Typ 1 (CB1) ist der am häufigsten vorkommende G-Protein gekoppelte Rezeptor-Subtyp im zentralen Nervensystem und ist in hoher Dichte in den Basalganglien sowie in den Schlüsselkomponenten der absteigenden Schmerzbahn und des Stress-/Furcht-/Angst-Schaltkreises mit eingebunden (Finn et al., 2021).

CB1 Rezeptoren sind überwiegend sowohl in exzitatorischen (glutamatergen) als auch in inhibitorischen (GABAergen) präsynaptischen Nervenendigungen zu finden, obwohl eine postsynaptische Lokalisation auch beobachtet wurde (Di Marzo, 2008).

Die Partizipation im Schmerzempfinden ist durch die CB1 Lokalisation im Dorsalhorn des Rückenmarks, in den Spinalganglienzellen, im Trigeminalganglion (TG), im Bereich des Thalamus und auf den peripheren primären afferenten Neuronen wie epidermalen Keratinozyten nachzuvollziehen (Breijyeh et al., 2021; Bridges et al., 2003; Hohmann & Herkenham, 1999).

Neben supraspinalen Lokalisationen befinden sich CB1-Rezeptoren auch in nicht-neuronalen Zellen, beispielweise in Adipozyten und Hepatozyten, im Binde- und Muskelgewebe sowie in den Keimdrüsen (Bridgeman & Abazia, 2017).

Der CB2-Rezeptor wird hingegen hauptsächlich in der Peripherie mit dem hämatopoetischen System, der Milz und Leber, der endokrinen Bauchspeicheldrüse, den Knochen und Immunzellen, wie Leukozyten, natürlichen Killerzellen, B-Lymphozyten assoziiert (Di Marzo et

al., 2004). Darüber hinaus ist er im kardiovaskulären System, im Gastrointestinaltrakt, in den Knochen und im Fortpflanzungssystem zu finden (Howlett et al., 2002). Er beeinflusst die Zytokinfreisetzung und Apoptose, was die Zellproliferation hemmt. Dies erklärt die hauptsächlich analgetische und antiinflammatorische Wirkung.

Die Lokalisation der CB2-Rezeptoren im ZNS ist umstritten (Jordan & Xi, 2019). Im gesunden Gehirn sind CB2-Rezeptoren kaum nachweisbar. Neue Fortschritte der genetischen Molekularforschung fanden Beweise für die CB2-Expression in Mikrogliazellen, den Makrophagen des Gehirns, in Astrozyten und in Neuronen. Die Expression hängt jedoch vom Aktivierungszustand der Zelle ab (Atwood & Mackie, 2010).

Die Aktivität an Immunzellen des Gehirns erklärt, dass sich CB2-Rezeptoren durch verschiedene Verletzungen und pathophysiologische Beeinträchtigungen induzieren und regulieren, und daher an zahlreichen Funktionen auf zellulärer- und Verhaltensebene beteiligt sind (Zou & Kumar, 2018).

Neuen Studien zufolge können CBR2s im Gehirn durch Hochregulierung sogar neuroprotektive Funktionen haben, wobei Unterschiede verschiedener Spezies, in Bezug auf Rezeptor- und Genstrukturen, beschrieben werden (Jordan & Xi, 2019). Die geringere physiologische Expression von CB2-Rezeptoren im gesunden ZNS stellt ein vielversprechendes pharmakologisches Ziel dar, welches bedeutet, dass potenziell selektive CB2-Liganden keine psychotropen Wirkungen erzielen würden (Brown, 2007).

Als Gi/o-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind CB1 und CB2 negativ an die Adenylzyklase und positiv an die mitogen-aktivierte Proteinkinase gekoppelt (MAPK) (Bouaboula et al., 1995; Howlett, 1984). Die Aktivierung der präsynaptischen CB1-Rezeptoren führt zur Inhibition von spannungsaktivierten Ca²⁺ Kanälen vom L-, N- und P/Q-Typ und zur Induktion von gleichrichtenden K⁺ Strömen, was die Neurotransmitterfreisetzung unterbindet (Demuth & Molleman, 2006).

Folglich wird das Nervensystem vor oxidativem Stress durch Überaktivität der Neurotransmitter (wie Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin, GABA, Serotonin, Histamin, Glutamat, Cholezystokinin, D-Aspartat und weitere) geschützt. Ferner sorgen G-protein-gekoppelte Rezeptoren für eine nicht kompetitive Hemmung von μ - und Δ -Opiodrezeptoren. Ligandengesteuerte Ionenkanäle erzeugen einen allosterischen Antagonismus an Serotonin- und Nikotinrezeptoren und steigern die Aktivierung von Glycinrezeptoren (Bridgeman & Abazia, 2017).

Neben den klassischen Rezeptoren (CB1 und CB2) wirken Cannabinoide auch an Capsaicin-/Vanilloid-Rezeptoren (VR1, Transient-Rezeptor-Potenzial-Kationenkanäle der Subfamilie V (TRPV1)) mit ähnlichen Effekten wie Capsaicin und weiteren G-Protein-gekoppelten Rezeptoren wie GPR55, GPR18 und GPR119 (Alexander & Kendall, 2007; Brown, 2007). Weitere Erkenntnisse weisen auch darauf hin, dass Cannabinoide an Mitgliedern der Familie der nuklearen Rezeptoren, den Peroxisom-Proliferator-aktivierenden Rezeptoren (PPARs, mit den drei Subtypen alpha, beta und gamma), wirken, die die Zelldifferenzierung und den Fettstoffwechsel regulieren (O'Sullivan, 2007).

Endocannabinoide und ihre Signalübertragung

Bisher wurden fünf bekannte körpereigene Endocannabinoide (eCBs) beschrieben: Anandamid (N-Arachidonyl-Ethanolamid, AEA), 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), 2-Arachidonoylglycerinether (Noladinether), O-Arachidonylethanolamin (Virodhamin) und N-Arachidonyl-Dopamin (Petrocellis et al., 2004).

Die bedeutendsten und am besten untersuchten eCB-Liganden sind N-Arachidonyl-Ethanolamid (Anandamid, AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG). Sie sind Derivate des nicht-oxidativen Stoffwechsels der ungesättigten ω 6 Fettsäure Arachidonsäure und werden aus Phospholipid-Vorläufern der Zellmembran freigesetzt, wenn der intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel erhöht ist. Dies ist entweder Folge der Depolarisation des Neurons oder der Aktivierung metabotroper Gq/11 gekoppelter Rezeptoren (Di Marzo, 2008).

Die Endocannabinoide sind in ihrer Funktion ähnlich, haben aber unterschiedliche biochemische Synthese- und Abbaupfade. In den jeweiligen Hirnregionen und Zielgeweben finden unterschiedliche Prozesse der Synthese, des Transports und der Inaktivierung statt.

Der wichtigste Mechanismus, durch den eCBs die synaptische Funktion regulieren, ist die retrograde Signalübertragung. In diesem Fall führt die postsynaptische Aktivität zur Produktion eines eCB, welches sich über die Synapse zurückbewegt, an präsynaptische CB1Rs bindet und die Neurotransmitterfreisetzung unterdrückt (Zou & Kumar, 2018).

Andererseits gibt es jedoch auch Hinweise darauf, dass eCBs auf eine nicht-retrograde oder autokrine Weise signalisieren, wobei die neuronale Funktion und die synaptische Übertragung moduliert wird, indem sie das Transient-Rezeptor-Potenzial (TRPV1, Vanilloid-Rezeptor Typ 1) und auch CB1Rs ansprechen, die sich auf oder in der postsynaptischen Zelle befinden (Castillo et al., 2012). Darüber hinaus, können eCBs auch über Astrozyten signalisieren, indem Glutamat freigesetzt wird und dadurch die präsynaptische oder postsynaptische Funktion indirekt moduliert wird (Castillo et al., 2012).

Die retrograde Endocannabinoid-vermittelte Signalübertragung wird in *Abbildung 2* verdeutlicht:

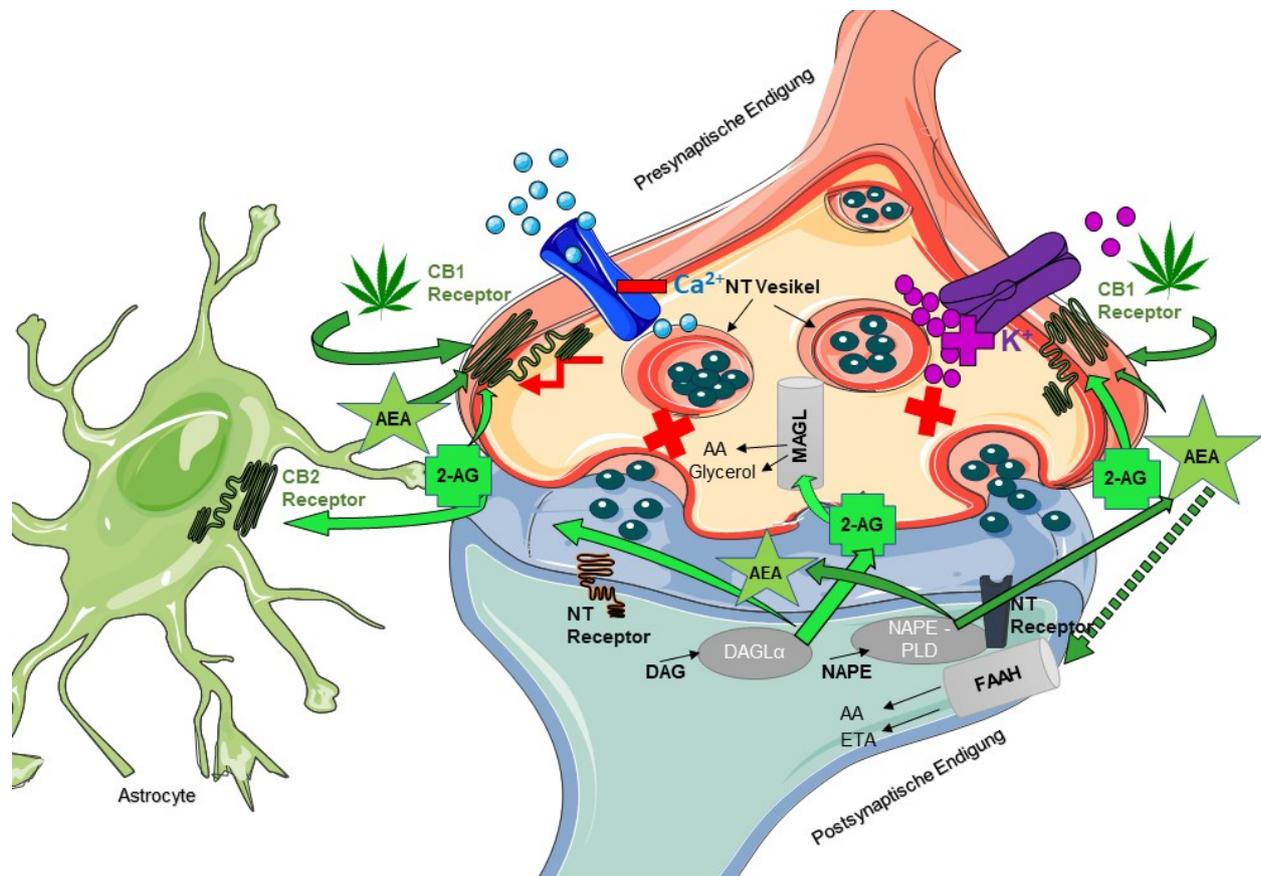


Abbildung 2 Retrograde Signalübertragung durch Endocannabinoide. Verändert von (Meng & Deshpande, 2020)

In den meisten Fällen beginnt die Endocannabinoid-vermittelte retrograde Signalübertragung mit der Produktion von 2-AG, was das 1000 Mal höhere Basallevel im Gehirn, verglichen mit dem von AEA, erklärt (Pertwee et al., 2010).

In der postsynaptischen Endigung wird 2-AG aus Diacylglycerin (DAG) durch DAG-Lipase (DAGL α) biosynthetisiert. Als Lipide durchqueren Endocannabinoide leicht die Zellmembran und wandern retrograd zu CB1-Rezeptoren in den präsynaptischen Endigungen, um diese zu aktivieren und die Freisetzung von Neurotransmittern (NT Vesikel) zu hemmen. Dies geschieht auf zweierlei Weise: zum einen werden spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle unterdrückt, die den präsynaptischen Ca^{2+} -Einstrom reduzieren und vorübergehend die Freisetzung von NT hemmen. Zum anderen wird Adenylylzyklase (AC) und der nachfolgende cAMP/PKA-Weg

gehemmt, was eine Langzeitdepression der Signalübertragung des Neurons zur Folge hat (Castillo et al., 2012; Kano et al., 2009; Ohno-Shosaku & Kano, 2014).

Das Beenden der Signalübertragung erfordert den Abbau von 2-AG. Überschüssiges 2-AG im synaptischen Spalt wird in die präsynaptische Endigung aufgenommen und über einen bisher ungeklärten Mechanismus durch Monoacylglycerinlipase (MAGL) zu Arachidonsäure (AA) sowie Glycerin verstoffwechselt (Zou & Kumar, 2018).

Im präsynaptischen Endknöpfchen katalysiert Acyl-Phosphatidylethanolamin (NAPE) durch NAPE-spezifische Phospholipase D (NAPE-PLD) das Endocannabinoid AEA (Pacher et al., 2006). Für den Abbau von AEA zu Arachidonsäure (AA) und Ethanolamin (EtNH₂) ist Fettsäureamid Hydrolase (FAAH) verantwortlich, die sich im endoplasmatischen Retikulum postsynaptischer Neuronen befindet (Zou & Kumar, 2018).

AEA wirkt selektiv mit hoher Affinität aber geringer Wirksamkeit, partiell agonistisch am intrazellulären CB1 und aktiviert daneben als vollständiger Agonist den Ionenkanal-Rezeptor TRPV1 (Woodhams et al., 2015). An CB2-Rezeptoren weist AEA jedoch einen geringeren Effekt auf.

Bisherige Erkenntnisse zeigen, dass sowohl AEA als auch 2-AG bei der Schmerzmodulation eine wichtige Rolle spielen. Ortspezifisch wirken sie sich in der Peripherie, in spinalen und supraspinalen Ebenen des Schmerzverarbeitungssystems auf unterschiedliche, aber synergistische Beteiligung auf Schmerzzustände aus Narouze (2021).

Die Nozizeption beeinflusst AEA auf doppelte Wirkungsweise: antinozizeptiv an Cannabinoid-Rezeptoren und pronozizeptiv an TRPV1-Rezeptoren. Dies löst eine Kombination aus Hemmung der motorischen Aktivität, Katalepsie, Hypothermie und Hypoanalgesie aus (Narouze, 2021). Bei Anandamid wurde eine Auswirkung auf akute und chronische Schmerzen über die Vermittlung von CB1-Rezeptoren in hemmenden Interneuronen und Gliazellen nachgewiesen (Woodhams et al., 2015).

Konträr wirkt 2-AG mit geringerer Affinität als voller Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren (Gonsiorek et al., 2000). Folglich reguliert 2-AG durch mehrere Mechanismen hauptsächlich die Wirkung an peripheren Rezeptoren des eCB-Systems. An der Schmerzmodulation ist 2-AG durch Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und Zytokinen beteiligt und setzt antinozizeptive periphere endogene Opioide frei. Im Dorsalhorn des Rückenmarks und an den sensorischen afferenten Nervenenden sitzen CB1-Rezeptoren, wo Endocannabinoide als Schaltstelle für die Schmerzübertragung von „schädlichen“ Reizen fungieren (Woodhams et al., 2015).

Die Aktivitätsdauer erstreckt sich lediglich über etwa 15 Minuten (Maccarrone, 2020). Transporter und Stoffwechsellzyme sind dafür verantwortlich, dass eCBs rechtzeitig in der richtigen Konzentration an den richtigen Ort der Zelle gelangen (Narouze, 2021).

Die Wirkungen von AEA und 2-AG können durch sogenannte Entourage-Verbindungen verstärkt werden. Zu den Verbindungen gehören andere N-Acylethanolamine, darunter N-Palmitylethanolamid (PEA), N-Oleylethanolamid (SEA) und cis-9-Octadecenoamid (OEA oder Oleamid), die selbst keine nennenswerte Aktivität an CB1- oder CB2-Rezeptoren haben, aber von FAAH verstoffwechselt werden. Durch Substratkonkurrenz wird die Hydrolyse der Endocannabinoide gehemmt und ihre Wirkung synergistisch verlängert (Jonsson et al., 2001).

Außerdem können eCBs als synaptischer Schaltkreisunterbrecher fungieren, der den Schwellenwert für die neuronale Erregbarkeit festlegt und Auswirkungen auf physiologische Zustände und pathologische Erkrankungen, einschließlich der Epilepsie, hat (Friedman et al., 2019). Diese Forschungserkenntnisse könnten einen neuen Weg zur molekularen Regulierung der endogenen Cannabinoid-Aktivität durch Pharmazeutika, aufweisen (Bridgeman & Abazia, 2017).

1.3 Cannabisarzneimittel

1.3.1 Übersicht

Mehr als 750 Inhaltsstoffe können aus der Cannabispflanze extrahiert werden. Davon sind bisher 144 Phytocannabinoide charakterisiert. Die beiden bekanntesten Wirkstoffe sind Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Radwan et al., 2015).

Bemerkenswert ist, dass Phytocannabinoide, trotz offensichtlicher Unterschiede in ihrer chemischen Struktur, in dreidimensionalen Aspekten der Struktur von Endocannabinoiden ähneln und somit an denselben Zielen in der Zelle andocken können (Pacher et al., 2006).

Zusätzlich gibt es endocannabinoid-ähnliche Verbindungen, die jedoch nicht die körpereigenen Rezeptoren (CB1 und CB2) aktivieren, sondern vielfältige andere biologische Aktivitäten in der Peripherie beeinflussen (Friedman et al., 2019).

Cannabis sativa enthält neben Phytocannabinoiden noch weitere pharmakologisch wirksame Moleküle, wie Terpene, phenolische Verbindungen, Alkaloide und β -Caryophyllen, die zu anderen chemischen Familien gehören und im Gegensatz zu den körpereigenen Fettsäuren der eCBs, weder synthetisiert noch hydrolysiert werden können. Sie interagieren ebenfalls und vermitteln potenzielle therapeutische Wirkungen über Cannabinoid-Rezeptoren (VanDolah et al., 2019).

Diese Eigenschaft hat somit Einfluss auf die pharmakologische Kraft, auf Begleiteffekte und den Metabolismus der Arzneimittel (Iannotti et al., 2016; Russo, E. B., 2011). Die jeweilige Konzentration von Cannabinoiden und anderen chemischen Komponenten in Cannabis variiert je nach Cannabissorte, Boden, klimatischen Bedingungen und Anbautechnik erheblich (Ebbert et al., 2018).

Für die medizinische Verwendung wurde eine Vielzahl von standardisierten, aus der Cannabispflanze gewonnenen oder synthetisch hergestellten Cannabisarzneimittel entwickelt. Anhand ihres THC- und CBD-Gehalts unterscheidet man folgende Produkte (Willen C., 2022):

- THC-dominante Therapeutika
- Hanfextrakte (mit <0,3% Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC), anderen Cannabinoiden und Terpenen)
- THC/CBD-balancierte Therapeutika (mit >0,3% THC)
- oder CBD-dominante Produkte (Willen C., 2022).

THC-dominante Medikamente sind für ihre berauschende Wirkung ebenso wie ihr antiemetisches und analgetisches Potenzial bekannt. CBD-dominante Therapeutika gelten als nicht-psychoaktiv und weisen antiepileptische Wirkungen auf. Außerdem laufen aktuell eine Vielzahl von klinischen Studien zu potenziell antipsychotischen, entzündungshemmenden und neuroprotektiven Eigenschaften von CBD (Pisani et al., 2021).

Innerhalb der THC-Klasse der Cannabinoide ist Δ -9-THC die primäre Form, die in pflanzlichem Cannabis vorkommt und weitläufig eingesetzt wird. Es gibt aber auch Δ -8-THC, welches durch Zyklisierung hergestellt wird und eine geringere psychotrope Potenz hat (Wong & Wilens, 2017).

1.3.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Pharmakokinetik und die beobachteten Wirkungen von Arzneimitteln auf Cannabisbasis hängen von der Zusammensetzung und der Verabreichungsmethode ab (Lucas et al., 2018). Die Absorption, die Körperverteilung und der Metabolismus weisen aufgrund inhärenter Unterschiede der Organgewebe (Alveolen, Haut, Gastroenteral, und andere) eine enorme Variabilität auf (MacCallum, C. A. & Russo, 2018).

Cannabinoide sind lipophil und haben eine geringe Wasserlöslichkeit, weshalb sie bei topischer oder oraler Darreichung am besten in Verbindung mit Fetten, Ölen oder polaren Lösungsmitteln wie Ethanol aufgenommen werden. Zum Vergleich folgende Übersicht (**Tabelle 1**):

Tabelle 1 Angewandte Pharmakologie von Cannabisprodukten nach Applikationsroute.

Extrahiert aus (Roychoudhury et al., 2021)

	Inhalation	Oral	Topisch, transdermal	Flüssig- Extrakt	Rektal	Intraokular, konjunktival
Absorption	Schnell, Sekunden	1 - 2 h	Variabel, verstärkt durch Wasser/ Ölsäure in Ethanol	10 -1 5 min	Variabel, abhängig von Substanzen der Grundlagen	1 h
Max. Plasma- verfügbarkeit	3 - 10 min	4 - 6 h	Variabel, ~1.4 h	variabel	2 - 8 h	Mehrere Stunden
Biover- fügbarkeit	10 - 35%	Variabel, 6 – 10 %	variabel	variabel	Variabel, bis zu 13,5 %	6 – 40 %
Wirkungs- dauer	1 - 6 h	4 - 12 h	48 h	2 - 8 h	variabel	variabel

Lang wirksame Medikamente sind die Hauptstütze der Behandlung chronischer Erkrankungen und Symptome, hingegen kann die Verdampfung als Zusatzbehandlung akuter Symptome angewendet werden (Breijyeh et al., 2021).

Inhalierte Cannabinoide weisen eine ähnliche Pharmakokinetik auf, wie intravenös verabreichte (Ohlsson et al., 1986). Die maximale Plasmakonzentration von THC und CBD ist binnen drei bis zehn Minuten erreicht und überschreitet die Bioverfügbarkeit der oralen Einnahme (Lucas et al., 2018). Die Inhalationseigenschaften (Anzahl, Dauer, Intervall der Züge, Atem-Anhaltezeit, Inhalationsvolumen) und die Inhalationsform des Geräts beeinflussen die Bioverfügbarkeit von THC und CBD, welche den weiten Wirkrahmen erklärt.

Angesichts hoher Lipophilie dringen Cannabinoide schnell in das Gewebe ein und haben ein großes Verteilungsvolumen (Roychoudhury et al., 2021).

Die Verstoffwechslung von THC und CBD findet in der Leber durch einen umfangreichen hepatischen First-Pass-Effekt statt (Huestis, M. A., 2007).

THC wird vorrangig durch Cytochrom P450 Enzyme CYP 2C9, 2C19 und 3A4 oxidiert, während CBD vorwiegend durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird (MacCallum et al., 2021a). Daher nehmen Medikamente, die diese CYP-Enzyme hemmen oder induzieren, potenziell Einfluss auf den CBD-Spiegel (Huestis, M.A. et al., 2019).

Der Plasmaspiegel der Cannabinoide fällt nach einem mehrphasigen Muster rasch ab. Im ersten Schritt wird THC in die aktive Form 11-OH-THC metabolisiert, die die Wirkung von THC im Gehirn nachahmt. Ein weiterer Abbau erfolgt dann zur Bildung von 11-Nor-9-Carboxy-THC, dem inaktiven Metaboliten. Mehr als 55 % des THC werden mit dem Stuhl ausgeschieden und ca. 20 % mit dem Urin. Die Hauptmetabolite sind Ester aus Glucuronsäure und THC-COOH, welche in Drogenscreening-Tests im Urin nachgewiesen werden können sowie freies THC-COOH (Huestis, M. A., 2007).

CBD wird sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhlgang zum größten Teil unverändert ausgeschieden (Roychoudhury et al., 2021). Die häufigsten vorkommenden Metaboliten sind hydroxylierte 7- (oder 11-) Carboxyderivate von CBD (inaktiv), mit 7 (oder 11)-Hydroxy-CBD (aktiv) als ein untergeordneter Metabolit (Touitou et al., 1988).

Die Halbwertszeit eines Cannabinoids ist ebenso stark abhängig von der Applikationsform wie von der Häufigkeit des Konsums. Bei CBD erstreckt sie sich von 18 - 33 Stunden bei intravenöser Applikation, 27 - 35 Stunden bei Inhalation/Rauchen und bis zu 2 - 5 Tagen bei oraler Verabreichung (Grotenhermen, 2003). Bei THC beträgt sie bei unregelmäßiger Nutzung 1,3 Tage und bei häufiger Nutzung 5 - 13 Tage (Sharma et al., 2012).

Die pharmakologische Wirkung von THC reicht von kognitiven und psychoaktiven Veränderungen über entzündungshemmende, juckreizstillende, bronchienerweiternde, krampflösende bis hin zu muskelentspannenden Aktivitäten (Narouze, 2021).

THC simuliert Endocannabinoide, wie AEA oder 2-AG, und wirkt als partieller Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren (Howlett et al., 2002). Tierstudien zeigen, dass THC mit hoher Affinität an neuronalen CB1-Rezeptoren bindet, was die psychoaktive Eigenschaft vermittelt (Pertwee et al., 2010).

Die Aktivierung des CB1R durch THC führt zu einer Tetrade: 1. Unterdrückung der motorischen Aktivität, 2. Hypothermie, 3. Bewegungseinschränkung und 4. Antinozizeption.

THC ist in der Lage, die Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Glutamat und Dopamin sowohl zu erhöhen als auch zu hemmen (Narouze, 2021).

Bisher wurde bei Mäusen bewiesen, dass THC gemischt inhibierend und stimulierend auf das ZNS wirkt. Es verändert die Wahrnehmung und wirkt sowohl angststeigernd als auch angstlösend. Diese Ambivalenz korreliert mit dem gemischt pro- und antikonvulsiven Effekt (Narouze, 2021).

THC hemmt die Prostaglandin-E-2-Synthese und stimuliert die Lipooxygenase (Frost, 2014). Es dockt an weiteren pharmakologischen Zielen wie den GPR55-Rezeptoren, den Transient-Receptor-Potential-Kationen-Kanälen (z.B., TRPV1, TRPV2, TRPA1) und den Serotonin-Rezeptoren 5-HT₂ in Blutplättchen an. Dadurch nimmt es Einfluss auf das trigeminale System bei Migräne (Lochte et al., 2017), die Regulierung der Temperatur sowie das Empfindungsvermögen von Brennen, Hitze und Schmerz (Narouze, 2021).

Interessanterweise hat CBD, im Gegensatz zu THC, eine geringe Affinität zu den orthostherischen Stellen (= Bindungsstelle des Agonisten/Antagonisten an seiner Zielstruktur) der Endocannabinoid-Rezeptoren (Golub & Reddy, 2021). Es wirkt als partieller Antagonist am CB₁ R und als schwach inverser Agonist am CB₂ R, was die fehlende psychotrope Wirkung erklären könnte (Laprairie et al., 2015). Es interagiert stattdessen aber mit vielen anderen Nicht-Cannabinoid-Zielen und Signalsystemen, darunter die Orphan-GPCR- und GPR55-Rezeptoren (Devinsky et al., 2014).

CBD wird mit analgetischer, entzündungshemmender, krampflösender, anxiolytischer und antipsychotischer Wirkung in Verbindung gebracht (Vučković et al., 2018).

Darüber hinaus ist CBD in der Lage, die Zellproliferation einzudämmen und mögliche pathologische Zustände des Krebsprozesses, wie Angiogenese, Invasion und Metastasierung zu modulieren (Pellati et al., 2018; Tomko et al., 2020; Velasco et al., 2016).

Trotz der evidenzbasierten Verwendung in Epilepsie und zahlreicher Theorien, die krampflösende Wirkung zu erklären, sind die genauen Wirkmechanismen des CBD noch unbekannt (Golub & Reddy, 2021).

Gemeinsame Targets mit anderen derzeit verfügbaren Antiepileptika (AED) (wie Ethosuximid und Zonisamid), könnten spannungsgesteuerte Kalziumkanäle des T-Typs sein. Ein möglicher Wirkeffekt ist hierbei das Blockieren des Kalziumeinstroms (Ross et al., 2008).

Die Wahrnehmung von Schmerz reguliert CBD durch Interaktionen an Serotonin-1A-Rezeptoren (5-HT_{1A}), Vanilloid 1-Rezeptoren (TRPV1) und Adenosin A_{2A}-Rezeptoren

(Roychoudhury et al., 2021). Das Enzym Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) wird gehemmt, wodurch die Hydrolyse von AEA vermindert wird und seine Wiederaufnahme ebenso (Breijyeh et al., 2021).

CBD kann entzündungshemmend wirken, indem es reaktive Sauerstoffspezies (ROS), den Spiegel des Tumornekrosefaktors (TNF- α) und proinflammatorische Zytokine senkt. Es verringert oxidativen Stress durch Apoptose-Induktion und Hemmung der Proliferation von T-Zellen, zugleich reduziert es die Migration und Adhäsion von Immunzellen (Breijyeh et al., 2021).

Die angstmodulierende Wirkung des CBD wird weitestgehend auf die Aktivität am CB1-Rezeptor zurückgeführt (Rey et al., 2012). Seine Wirkungsweise wird aber auch durch eine Interaktion mit Serotonin-5HT1A-Rezeptoren erklärt (De Gregorio et al., 2019).

Eine Humanstudie zeigt, dass CBD die Angst bei Sozialer Phobie, anderen Angststörungen und Angstsymptome allgemein durch Wirkungsaktivitäten im limbischen und paralimbischen Gehirnbereich beeinflusst und dem Muster einer umgekehrten U-förmigen Dosis-Wirkungskurve gleicht (Crippa et al., 2011; Graczyk et al., 2021).

Unterschiedliche effektive Plasmakonzentrationen von CBD sind erforderlich, um verschiedene klinische Endpunkte zu erreichen, was bei Patienten mit Polypharmazie und anderen Krankheiten schwieriger sein könnte (Millar et al., 2019). Niedrige Dosen scheinen Angstzustände wirksam zu lindern. Zur Reduktion der Anfallsrate bei Epilepsie sind hingegen höhere Dosen erforderlich.

1.3.3 Applikationsformen

Die Art der Verabreichung (**Tabelle 1**) bestimmt den Wirkungseintritt, die Intensität und die Dauer der Wirkung, die Auswirkungen auf die Organsysteme, aber auch potenzielle negative Folgen, wie das Abhängigkeitspotenzial (Borodovsky et al., 2016).

Natürliche Cannabisprodukte und synthetische Cannabinoide werden in der Regel oral eingenommen oder inhaliert. Obwohl das Rauchen die häufigste inhalative Verabreichungsform ist, wird die Vaporisation immer geläufiger. Inhalation durch Verdampfen von getrocknetem Cannabis, bietet ähnliche Wirkungen wie das Rauchen, insbesondere einen schnellen Wirkungseintritt und eine gute Möglichkeit der Dosistitration. Die Exposition gegenüber schädlichen Verbrennungsnebenprodukten und möglichen Karzinogenen ist jedoch deutlich geringer. Folglich vermindern sich die häufig mit dem Rauchen verbundenen

Reizstoffe, negative Atemsymptome und schädliche Atemwegssyndrome. So kann das Verdampfen als wirksame Methode zur Schadensbegrenzung dienen (Bridgeman & Abazia, 2017). Nachteile des Verdampfens und der Vaporisation sind der erhöhte Kostenfaktor und nicht alle Geräte sind portabel (MacCallum, C. A. & Russo, 2018).

Bei den meisten Patienten wird oral verabreichtes Öl bevorzugt, da es genaue Dosierung ermöglicht und das Risiko der Atemwegserkrankung ausschließt (MacCallum, Caroline A. et al., 2021b). Alternative orale Darreichungsformen sind oromukosales Spray, Tinkturen und sublinguale Präparate. Der Verzehr von Cannabis in Lebensmitteln wird von Konsumenten als gesünder, weniger auffällig und mit einer länger anhaltenden Wirkung empfunden. Andererseits wird eine deutlich geringere psychotrope Wirkung erzielt, die Dosierung und Zubereitung sind schwieriger und aufwändiger und der Wirkungseintritt verzögert (Shiplo et al., 2016). Hinzu kommen die erhöhten Kosten für die verwendeten Cannabisblüten, weshalb diese Applikationsform in der Medizin kaum Anwendung findet.

Vielversprechend sind im klinischen Kontext auch transdermale Pflaster, die einen langsamen Wirkungseintritt und eine längere Wirkungsdauer zeigen (Bonomo et al., 2018). Transdermalsysteme mit Cannabinoiden sind aktuell in Deutschland nicht verfügbar.

Sowohl die rektale, die sublinguale Verabreichung, als auch die Applikation über Augentropfen und Aerosole wurden bisher in nur wenigen Studien untersucht und sind deswegen noch von geringer Relevanz in der Praxis (MacCallum, C. A. & Russo, 2018).

1.3.4 Risiken und Nebenwirkungen

Jede Arzneimittelklasse, so auch Cannabis-Medikamente, ist mit Risiken verbunden, die in Abwägung zum potenziellen therapeutischen Nutzen bewertet werden muss. Insbesondere THC wird mit vielen unerwünschten psychotropen Wirkungen assoziiert.

In den meisten Studien zur Überprüfung von Nebenwirkungen der Cannabis-Arzneimittel treten diese anfänglich auf und werden als „leicht“ bis „mittelschwer“ eingestuft. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von THC (einschließlich pflanzliches THC, Dronabinol und Nabilon) gehören Schwindel, Müdigkeit/Schläfrigkeit/Somnolenz (>1/10), Sedierung und Benommenheitsgefühl, leichte kognitive Störungen, kognitive Effekte (wie Euphorie, Verwirrung, Wahrnehmungsstörungen oder Konzentrationsschwierigkeiten), Mundtrockenheit, Übelkeit/Erbrechen und Durchfall (Gottschling et al., 2020; Hoch et al., 2019; Nielsen et al., 2018). Bisherigen Erfahrungen gemäß verschwinden diese Nebenwirkungen

häufig binnen kurzer Zeit, sie können aber als unangenehm empfunden werden und zu Therapieabbrüchen führen (Grotenhermen, 2003; Grotenhermen F, 2012; Hoch et al., 2019).

Jüngste Metaanalysen untermauern das Argument, dass medizinisches Cannabis im Allgemeinen gut verträglich ist. Dabei gibt es keine Unterschiede der Inhaltsstoffe in Bezug auf die behandlungsspezifischen Ergebnisse (Pisani et al., 2021).

Die gegensätzliche Wirkung von THC, welches in hoher Konzentration zu Nebenwirkungen wie Angstzuständen, Gedächtnisstörungen oder psychoseähnlichen Symptomen (wie Halluzinationen oder Wahnvorstellungen) führt, und CBD, das diesen Wirkungen entgegenwirkt beziehungsweise sie abschwächt, ist bedeutend (Narouze, 2021). Eine umfassende systematische Metaanalyse differenzierte CBM-Behandlungsgruppen in THC-dominante, CBD-dominante und THC:CBD Kombinationsbehandlung in randomisiert kontrollierten Studien bei Patienten ≥ 50 Jahren (Velayudhan et al., 2021). Deren Ergebnis bestätigt, dass CBMs im Allgemeinen gut verträglich und sicher sind, THC-haltige CBMs jedoch das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (AEs) im Rahmen der Behandlung signifikant erhöhen. Die Kombinationstherapie mit THC:CBD erhöhte das Risiko von AE-bedingten Abbrüchen signifikant, wobei der kausale Zusammenhang, sowohl bei reinen THC- als auch bei THC:CBD Kombinationsbehandlungen, abhängig von der THC-Dosis war (Pisani et al., 2021).

Generell belegen mehrere Studien, dass CBD sich mit geringer Toxizität als verträglicher erwiesen hat, es ist aber, wie alle anderen Medikamente, nicht risikofrei. In Tierstudien führte CBD zu Entwicklungstoxizität, embryofötaler Sterblichkeit, Hemmung des zentralen Nervensystems und Neurotoxizität, hepatozellulären Veränderungen, Verringerung der Spermatogenese, Veränderungen des Organgewichts, Veränderungen des männlichen Fortpflanzungssystems und Hypotonie, allerdings in höheren Dosen als für Pharmakotherapien beim Menschen empfohlen sind (Huestis, M.A. et al., 2019).

Dokumentierte Nebenwirkungen beim Menschen waren Somnolenz und Veränderung des Schlafverhaltens, Pyrexie, Veränderung/Verminderung des Appetits und Gewichts, Infektionen der oberen Atemwege und Epilepsie-Durchbruchssymptome (Gottschling et al., 2020). Diese traten bei seltenen Epilepsieformen und hohen Dosierungsschemata (5- 20mg/kg) auf (Laux et al., 2019; Thiele et al., 2018). Verglichen mit anderen eingesetzten Therapeutika zeigte CBD hierbei ein besseres Nebenwirkungsprofil. Man erhofft sich dadurch eine höhere Compliance der Patienten (Iffland & Grotenhermen, 2017).

Präklinische Daten zur Dosierung von CBD im Schmerzkontext zeigten eine deutlich niedrigere Dosierungshöhe als bei der Behandlung von Krampfanfällen. Daraus könnte sich ein niedrigeres AE-Profil ergeben (Gottschling et al., 2020).

Da die Cannabispräparate meist additiv zu anderen konventionellen Arzneimitteln verabreicht werden, steigt ein Potenzial für schwerwiegende Wechselwirkungen (DDIs). CBD wird durch das Leberenzym Cytochrom P450 (CYP)3A4 und THC durch das hepatische Enzyme CYP2C9 metabolisiert (Antoniou et al., 2020). Bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die ebenso Leberenzyme wie Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme, UDP-Glucuronosyltransferasen und P-Glykoprotein beeinflussen, kann es zur Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen. Dazu zählen auch Antikoagulanzen (ACs) und Thrombozytenaggregationshemmer (APs) (Greger et al., 2020).

Bei paralleler Anwendung von CBMs mit ZNS-Depressiva wie Benzodiazepinen (Clobazam), Antikonvulsiva (Phenytoin, Topiramid, Rufinamid) und anderen psychotropen Medikamenten wurde von potenziellen Transaminasenerhöhungen, Somnolenz, Sedierung, Schlafstörungen und kardiovaskulären Symptomen berichtet (Doohan et al., 2021; Pisani et al., 2021). Behutsam müssen auch onkologische Patienten betreut werden, die Chemotherapeutika wie Etoposid, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Doxorubicin und Vinca-Alkaloide erhalten (Bouquié et al., 2018).

Andere Interaktionsstudien zeigen in vivo nur selten erhebliche Wechselwirkungen, wodurch die gleichzeitige Einnahme von Cannabis mit vielen anderen Medikamenten unbedenklich erscheint. Die Auswirkungen der CBMs auf den CYP2D6-, CYP1A2-, CYP2B6- und CYP3A4-Stoffwechsel waren begrenzt, so dass DDIs, die durch diese Isoformen vermittelt werden, nicht vorhergesagt werden können. Der CYP2C9-vermittelte Metabolismus wurde durch Cannabinoide bei klinisch relevanten Konzentrationen gehemmt, sodass weitere in vivo-DDI-Studien für CYP2C9-Substrate mit einem engen therapeutischen Index von Bedeutung wären (Doohan et al., 2021; Russo, Ethan B, 2016).

Wie bei allen psychoaktiven Medikamenten gehört das Grundprinzip „starting low and going slow“ („niedrig anfangen und langsam vorgehen“) zur Strategie der Vermeidung unerwünschter Ereignisse. Angesichts dessen ist es besonders bei Patienten mit komplexen Erkrankungsbildern wichtig, mit einer langsamen CBD-Titration zu beginnen und/ oder eine Reduzierung der Substratdosen in Erwägung zu ziehen. Durch häufige Kontroll-Konsultationen bei Therapiebeginn und strikter Überwachung von Nebenwirkungen kann eine konstante Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Bei Patienten unter Immunsuppressiva ist Vorsicht geboten, denn Cannabidiol kann beispielsweise mit Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Tacrolimus) in Wechselwirkung treten, den Blut-Spiegel erhöhen und folglich auch die Toxizität dieser Medikamente. Die Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird durch Cannabis gemindert (MacCallum, Caroline A. et al., 2021b). Darüber hinaus ist es bei der Verordnung von pflanzlichem Cannabis bei immungeschwächten Patienten besonders wichtig, qualitativ hochwertige Produkte zu wählen, die frei von Verunreinigungen durch Mikroorganismen oder Toxinen sind, um das Risiko einer Infektion durch kontaminiertes Cannabis via Inhalation zu minimieren (MacCallum et al., 2021a).

Im Gegensatz zu vielen anderen Arzneimitteln gelten Cannabinoide bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) als sicher (Rein & Wyatt, 2018).

Bei jeder Medikamentenverordnung ist es ratsam, das Risiko für potenzielle Nebenwirkungen als gering, mittelhoch oder hoch einzustufen. Zu Hochrisiko-Patienten bei der Verordnung von Cannabinoiden zählen solche, die eine Vorgeschichte mit Drogenmissbrauch, psychotischen/schizophrenen Erkrankungen oder sexuellen Traumata aufweisen, weshalb in diesen Fällen, andere Therapieoptionen besser indiziert sind (Metts et al., 2016).

Eine individuelle, evidenzbasierte Entscheidung ob cannabisbasierte Medikamente eine geeignete Behandlungsoption darstellen, ist somit wichtig. Die Einnahme von Cannabis, vorwiegend THC, kann zu Beeinträchtigungen des neurokognitiven und psychomotorischen Systems führen, weshalb es bei Patienten, die in sicherheitsrelevanten Berufen arbeiten, zu einem potentiellen Verletzungsrisiko für sich, andere Personen oder der Umwelt kommen kann (Eadie et al., 2021; MacCallum, Caroline A. et al., 2021b). Angesichts dessen, sollten sicherheitsrelevante Tätigkeiten, wie die Teilnahme am Straßenverkehr während der Dosisanpassung analog zu einer Opioid-Therapie für mindestens vier Stunden nach der Inhalation, sechs Stunden nach der oralen Einnahme oder acht Stunden nach dem Auftreten von Euphorie, nicht ausgeführt werden (Eadie et al., 2021). Bei kontrollierter Einnahme, kann das Autofahren wieder aufgenommen werden.

Bei Langzeitbehandlung mit psychoaktiven Medikamenten oder Substanzen kann sich auf physiologische Art und Weise eine gewisse Toleranz und Abhängigkeit einstellen, welche nicht mit einem problematischen Medikamentenkonsum oder gestörten Substanzkonsum verwechselt werden darf.

Studien zufolge kann es bei Absetzen der Cannabinoid-Behandlung bei neuropathischen Schmerzen innerhalb von ein bis zwei Tagen zu leichten, vorübergehenden Entzugssymptomen wie Schlafstörungen, Erregbarkeit, Nervosität und Zunahme

neuropathischer Schmerzen kommen. Sofern diese Symptome dem Cannabis-Entzugssyndrom zuzuordnen sind, verschwinden sie innerhalb von ein bis zwei Wochen. Sie können aber auch mit der Grunderkrankung einhergehen (American Psychiatric Association, 2013; Gottschling et al., 2020; Schimrigk et al., 2017).

Es ist ein wichtiger Aspekt, klar zu differenzieren, was Wunsch zur weiteren medikamentösen Behandlung nach Absetzen und rezidivierenden Symptomen ist (Rebound-Syndrom) und was Verlangen nach der Droge (Absetzsyndrom), aufgrund von Abhängigkeit ist. Wenn eine Erkrankung erfolgreich mit medizinischem Cannabis behandelt wird, könnte ein gewisses Maß an Abhängigkeit, für den Konsumenten durchaus akzeptabel sein (Schlag et al., 2021).

Hingegen ist gestörter (Cannabis-) Substanzkonsum eine psychische Störung, die als fortgesetzter Konsum trotz Schädigung oder riskantem Verhalten, Verlangen und beeinträchtigter Kontrolle definiert ist und klare diagnostische Kriterien hat (American Psychiatric Association, 2013).

In Anbetracht der Kausalität einer möglichen Abhängigkeit ist die richtige Dosierung von medizinischem Cannabis ein Zentralproblem. Da es noch keine Standarddosis von Cannabis gibt, müssen Ärzte und Patienten ihre Dosis individuell auf die gewünschte Wirkung abstimmen. Idealerweise wird eine therapeutische Betreuung des Patienten deshalb durch einen erfahrenen Behandler gewährleistet, welcher die wichtige anfängliche Titration steuert und somit mögliche Nebenwirkungen weitestgehend vermeiden kann.

1.3.5 Indikationen und Kontraindikationen

Indikationen

Aufgrund ihres vielseitigen therapeutischen Potenzials werden cannabisbasierte Produkte sowohl bei jungen als auch bei älteren klinischen Patienten in multimodaler Therapie eingesetzt. Die Identifizierung unterschiedlicher potenzieller Wirkziele von Cannabinoiden im ZNS und peripheren Nervensystem ergeben das Forschungsinteresse an therapeutischen Behandlungen verschiedener komplexer Krankheiten und seltener Leiden, welche bisher durch andere konventionellen Therapeutika wenig kompensiert behandelt werden.

Neurologische Erkrankungen (wie Multiple Sklerose, Spastik, Neuropathie), zentrale Sensibilitätssyndrome (wie das Fibromyalgiesyndrom, chronisches Müdigkeitssyndrom, Migräne, Reizdarm), chronische Schmerzen und andere (*Abbildung 3*) sind daher mögliche Indikationen für Cannabis-Arzneimittel (MacCallum, C. A. & Russo, 2018; National Academies of Sciences, 2017; Whiting et al., 2015).

Der Einsatz zur gleichzeitigen Behandlung mehrerer Symptome erbringt den Vorteil, die Auswirkungen von Polypharmazie zu verringern und so zum Wohlbefinden der Patienten beizutragen (MacCallum et al., 2021).

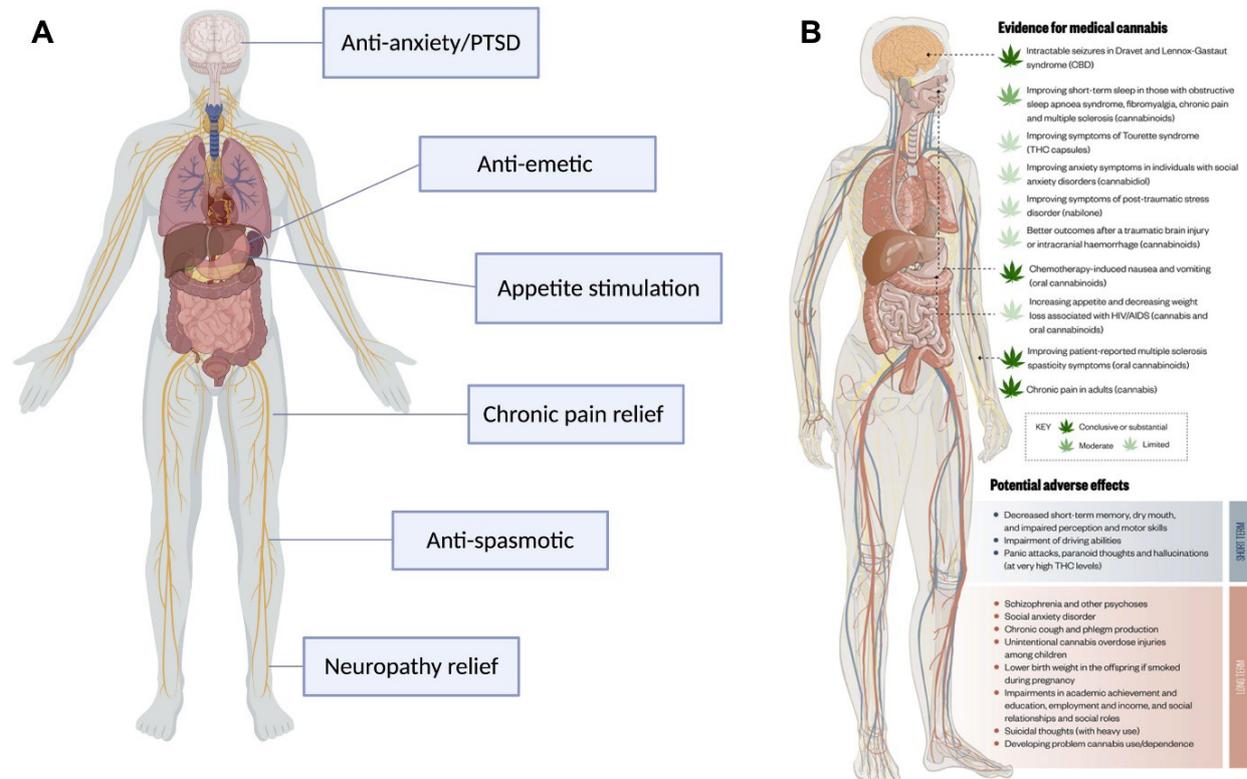


Abbildung 3 Medizinische Indikationen (A) von Cannabisarzneimitteln und potentielle kurz- und langfristige Nebenwirkungen (B)

(begrenzt auf hohes Maß an Evidenz). CBD, Cannabidiol; PTSD, posttraumatische Belastungsstörung; THC, Δ -9-Tetrahydrocannabinol; entnommen aus (Famiglietti et al., 2021).

Gegenwärtig sind Dronabinol, als pflanzlich gewonnenes oder synthetisiertes THC, und Nabilon, ausschließlich als synthetisches THC, in Europa, Kanada und den USA für die Behandlung von Emesis im Zusammenhang mit Chemotherapie und Anorexie in Verbindung mit Gewichtsverlust bei HIV/AIDS Patienten zugelassen (Abrams, 2022). Außerdem werden die beiden CBM vielfach als Zusatztherapie bei refraktären Schmerzen eingesetzt (Friedman et al., 2019).

Die Verwendung von cannabisbasierten Produkten mit purem CBD für die Behandlung von refraktärer Epilepsie ist sprunghaft angestiegen. Neben den Vorteilen, dass CBD weitgehend frei von unerwünschten psychoaktiven Wirkungen und Missbrauchsgefahr ist, weist dieses Cannabinoid in Tiermodellen ein besser definiertes antikonvulsives Profil auf als THC.

Drei hochwertige placebo-kontrollierte Studien zu CBD (Epidiolex) als Zusatztherapie bei Patienten mit Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom (zwei schwere epileptische Enzephalopathien im Kindesalter), die im Allgemeinen behandlungsresistent sind, erwiesen eine deutliche Reduktion (um $\geq 50\%$) der Krampfanfälle bei 40,0 % der Patienten (Caraballo et al., 2022; Perucca, 2017).

Während der Wirkmechanismus von CBD, der der Verringerung von Anfällen beim Menschen zugrunde liegt, ungeklärt ist, wurde die Affinität zu mehreren Zielstrukturen, involviert in der Pathophysiologie der Epilepsie und verantwortlich für die funktionelle Modulation neuronaler Erregbarkeit, nachgewiesen. Drei dieser Targets sind der Transient-Receptor-Potential-Vanilloid-1 (TRPV1), der Orphan-G-Protein-gekoppelten Rezeptor-55 (GPR55) und der equilibrativen Nukleosid-Transporter 1 (ENT-1) (Gray & Whalley, 2020).

Nabiximol (Sativex®), eine pflanzliche Mischung aus CBD und THC, ist als orales Schleimhautspray in Brasilien, Kanada, Norwegen, Dänemark, Island, Finnland, dem Vereinigten Königreich, Deutschland, Polen, Österreich, Italien, Spanien, der Schweiz, der Türkei, Israel, Australien und Neuseeland für die Behandlung von Spastiken im Zusammenhang mit Multipler Sklerose zugelassen (Friedman et al., 2019).

Umfassend wird in der Forschung der biphasische Charakter von Cannabinoiden sowohl bei Angstsymptomatik und komplexen Angststörungen als auch bei Verhaltensreaktionen, einschließlich motorischer Aktivität und Aggression, belegt (Sharpe et al., 2020).

Eine kanadische Studie mit einer Kohorte von 888 Teilnehmern berichtet über die Behandlung von Angst als primäre Indikation von CBMs. Sie zeigte eine Symptomlinderung bei 92 % der Teilnehmer auf (Turna et al., 2019). In dieser Studie konnten bei fast der Hälfte (49 %) der Probanden Begleitmedikamente (53,7 %) oder Psychopharmaka (46,3 %), die ihnen von ihrem Arzt verschrieben wurden, durch CMP ersetzt werden. Es wurde weder spezifiziert, welche Arzneimittel hierbei eingesetzt wurden noch deren Dosierung.

Einen relativ hohen therapeutischen Index der Anxiolyse erreichen partielle CB1-Agonisten (Tambaro & Bortolato, 2012). Die Kombination von CBR1 Agonisten mit niedrigen Dosierungen von CBR1-Antagonisten stellen wahrscheinlich den erfolgreichen Wirkungseffekt von Sativex® dar, dem Cannabisarzneimittel, das häufig zur Anxiolyse eingesetzt wird (Tambaro & Bortolato, 2012).

Von der facettenreichen Wirkung der Cannabisarzneimittel können auch Patienten mit bösartigen Erkrankungen profitieren. Eine Studie von Anderson et al. untersuchte acht Symptome (Erbrechen, Angst, Depression, Übelkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit,

Schmerzen, Müdigkeit), die bei Tumorpatienten (N = 743) auftraten, wobei es bei zwei Dritteln der StudienteilnehmerInnen innerhalb von vier Monaten zu einer signifikanten Abnahme (min. 30 % oder mehr) des Schweregrades der Symptome kam. Die meisten Patienten verspürten eine Verbesserung bei Erbrechen (56.2 %) und Appetitlosigkeit (48.2 %). Diese Symptomlinderung hielt in 28.0 % der Fälle bei Erbrechen und in 18.7 % der Fälle bei Appetitlosigkeit über vier Monate lang an (Anderson et al., 2019).

Zahlreiche weitere Metaanalysen liefern starke klinische Beweise, dass Cannabis und Cannabinoide einen ausgeprägten therapeutischen Nutzen als Antiemetika haben und gleichzeitig orexigen wirken. Die kombinierte Wirkung ist eine Stärke der CBMs gegenüber anderen Antiemetika (Abrams, 2022; Tomko et al., 2020).

Mögliche Mechanismen der Cannabinoid-Modulation zwischen peripheren sensorischen Neuronen und zentralen Cannabinoid-Rezeptoren beeinflussen Symptome bei chronischem Juckreiz (Avila et al., 2020). Klinische Studien ergaben, dass Cannabinoid-Formulierungen bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen (atopische Dermatitis, Psoriasis, asteatotisches Ekzem, Prurigo nodularis und allergische Kontaktdermatitis) sowie bei systemischen Erkrankungen (urämischer Juckreiz und cholestatischer Juckreiz) eine signifikante Reduzierung des chronischen Pruritus und somit des Kratzens und der einhergehenden Folgen (z. B. Sekundärinfektionen der Haut) erzielten. Deshalb könnten bei Patienten mit therapierefraktärem Juckreiz, die auf Standardtherapien nicht ansprechen, Cannabisarzneimittel als unterstützende Medikation angewendet werden (Avila et al., 2020).

Rimonabant, ein CB1-Rezeptor-Antagonist, erwies sich in klinischen Versuchen als vielversprechendes Arzneimittel gegen Fettleibigkeit, zeigte aber auch ein erhebliches psychiatrisches Nebenwirkungsprofil, weshalb das Medikament bisher noch nicht zugelassen ist (Kaur et al., 2016; Van Gaal et al., 2005).

Kontraindikationen

Kontraindiziert sind cannabisbasierte Medikamente bei Schwangeren/Stillenden und Adoleszenten ebenso wie bei manifesten Psychosen. Bei Patienten mit schweren instabilen Herz- und Lungenerkrankungen besteht eine relative Kontraindikation (MacCallum, Caroline A. et al., 2021).

Aufgrund von neonataler Morbidität ist Cannabis in der Zeit der Schwangerschaft kontraindiziert (MacCallum, Caroline A. et al., 2021). Während der Perinatalperiode hat die Cannabisexposition erhebliche schädliche Folgen für betroffene Nachkommen. Zum einen wird die Hirnreifung wesentlich beeinträchtigt, wobei kognitive und exekutive Funktionen

betroffen sind und ein Verlust der Neuroplastizität festzustellen ist (Hurd et al., 2019). Zum anderen erhöht es die Entwicklung von Verhaltensstörungen, vermehrter Risikobereitschaft und impulsivem Verhalten bei Heranwachsenden, was sich durch das ganze Leben ziehen kann (Scheyer, Andrew F et al., 2019).

Gegenwärtige Theorien gehen davon aus, dass Umweltfaktoren wie Cannabisexposition in Utero, das Epigenom kritisch verändern und dadurch generationsübergreifende Folgen entstehen können. Nachhaltige Auswirkungen der frühen Lebensphase können die Immunkomponenten des Fötus beeinflussen und damit auch die Entstehung von neurologischen, psychiatrischen und entzündlichen Erkrankungen (Dong et al., 2019; Scheyer, Andrew F. et al., 2019).

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Cannabinoiden im Blut und in der Muttermilch wird die rasante Neuroentwicklung während der fetalen und postnatalen Lebensphase schon durch geringe Mengen an Cannabis erheblich beeinflusst, deswegen sollte es auch während der gesamten Stillphase nicht eingenommen werden (Bertrand et al., 2018).

Bei instabilen kardialen Zuständen, wie akuter Herzinsuffizienz, kritischer Aortenstenose, schlecht kontrolliertem Vorhofflimmern oder koronarer Herzkrankheit können Cannabis-Medikamente, vorwiegend THC, durch akute kardiovaskuläre Wirkungen wie Tachykardie und posturale Hypotonie, Patienten in lebensbedrohliche Gefahr bringen und sollten deshalb nicht eingenommen werden (National Academies of Sciences, 2017).

Ferner sind bei Patienten mit einem Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder stabiler kardiovaskulärer Erkrankung CBD-dominierte Produkte vorzuziehen und eine strikte klinische Überwachung ist empfehlenswert (MacCallum, Caroline A. et al., 2021).

Insgesamt sollte vom Cannabis-Rauchen bei allen Patienten abgesehen werden, denn durch die Verbrennung werden schädliche Chemikalien und Karzinogene erzeugt. Diese können Atemwegssyndrome verschlimmern und chronische Bronchitiden erzeugen. Ein unklarer Zusammenhang besteht zwischen Cannabisexposition und der Entwicklung von COPD und Asthma (National Academies of Sciences, 2017; Zhang et al., 2015). Darüber hinaus ist der Aspekt des oxidativen Stresses zu bedenken, denn einige Studien deuten darauf hin, dass sich das Rauchen von Marihuana nicht wesentlich vom Tabakrauchen unterscheidet (Sarafian et al., 1999). Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen mit hoher Wahrscheinlichkeit als Nebenprodukt der Verbrennung und nicht als direkte Wirkung der Cannabinoide entstehen (Naik et al., 2014). Ein weiterer negativer Aspekt des Rauchens, ist der schwer kontrollierbare Wirkspiegel, häufig geprägt durch rasche Peaks, anstatt eines wünschenswerten stabilen Spiegels, wie er durch die orale Aufnahme erreicht wird. Die Zeit bis zur maximalen

Plasmakonzentration für Δ^9 THC, 11-OH-THC und THCCOOH beträgt 8, 15 bzw. 81 Minuten nach Beginn des Rauchens. Im Gegensatz zur Inhalation steigt die systemische Absorption von THC nach oraler Einnahme relativ langsam. Beobachtungen zufolge wird die maximale Plasmakonzentration von Δ^9 THC nach 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erzielt, was sich aber auch um einige Stunden verzögern kann (Archie & Cucullo, 2019).

Bei Patienten mit bipolarer Störung und/oder Psychosen, oder genetischer Prädisposition dazu, kann täglicher THC-Konsum die Symptome verschlimmern beziehungsweise eine solche Erkrankung auslösen, weshalb Cannabis kontraindiziert ist (MacCallum, Caroline A. et al., 2021).

1.3.6 Wirksamkeit und Sicherheit in der Schmerzbehandlung

Eine der frühesten medizinischen Anwendungen von Cannabis war in vielen Kulturen die Analgesie. Bis heute sind chronische Schmerzen die häufigste Indikation zur Behandlungsnachfrage nach medizinischem Cannabis (Boehnke, K. F. et al., 2020). Chronische Schmerzen lassen sich je nach Ursprung des Reizes in drei verschiedene Arten einteilen: strukturelle mechanische nozizeptive Schmerzen, entzündliche nozizeptive Schmerzen und neuropathische Schmerzen (peripher und zentral) (Stella et al., 2021). Die jeweilig geeignete medikamentöse Behandlung setzt das Verständnis der zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen voraus. Bisher bekannte Informationen über die Lokalisation und Signalisierung von Cannabinoid-Rezeptoren ergeben, weshalb N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten und Cannabinoide zur Behandlung der Sensibilisierung des zentralen Nervensystems oder des peripheren Nervengewebes eingesetzt werden können (Stella et al., 2021).

Die Verwendung von cannabisbasierter Medizin im Schmerzkontext, einschließlich chronischer Schmerzen (zu unterteilen in nicht krebsbedingte Schmerzen, neuropathische Schmerzen, zentralisierte Schmerzsyndrome wie das Fibromyalgiesyndrom, rheumatisch-entzündliche Schmerzen, Krebschmerzen) wurde auch in der vorliegenden Studie untersucht.

Die Evidenzbasis für die Wirksamkeit von medizinischem Cannabis bei Schmerzen ist komplex und umstritten. Offizielle Empfehlungen der Fachgesellschaften lauten sehr unterschiedlich: Einige raten zu CBM im Schmerzmanagement nur dann, wenn sich andere Behandlungen als erfolglos erwiesen haben. Andere indizieren sie ausschließlich für chronische Schmerzen, die nicht auf Krebserkrankungen zurückzuführen sind. Wieder andere empfehlen sie nur für

chronische neuropathische Schmerzen; lediglich in der Palliativmedizin finden sich Empfehlungen, die von der Verwendung von medizinischem Cannabis im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen gänzlich abraten (Wang, L. et al., 2021).

Entscheidende Faktoren im Zusammenhang mit der Zulassung und Verschreibung von Cannabinoiden ist sowohl die kurz- als auch die langfristige Patientensicherheit, über die in vielen Übersichtsarbeiten und Analysen weniger gut berichtet wird.

Die Problematik der häufig deklarierten Nebenwirkungen von Cannabis-Arzneimitteln liegt unter anderem in der fehlenden Differenzierung zwischen Daten aus Studien des Freizeitkonsums und den Sicherheitsprofilen von Arzneimitteln auf Cannabinoid Basis (Millar et al., 2019; Wang, T. et al., 2008).

Darüber hinaus erschweren unterschiedliche Studiendesigns, Indikationen, Dosierungs- und Verabreichungsmethoden, Verzerrungsrisiko, Publikation der Ergebnisse vor Studienabschluss und weitere Einschränkungen die medizinischen und klinischen Sicherheitsnachweise.

Mit der zunehmenden Abkehr von der Langzeit-Therapie mit Opioiden aufgrund von stark beeinträchtigender Nebenwirkungen wie Toleranz, körperlicher Abhängigkeit, Belohnung, Verstopfung und Atemdepression wächst aber das Interesse an medizinischem Cannabis als therapeutische Alternative bei chronischen Schmerzen stetig (Wang, L. et al., 2021).

Die Evidenz der Hypothese von cannabinoid-induzierter Analgesie mit dem Ziel, opioid-sparsamer zu behandeln, wurde bisher in vielen präklinischen Tierversuchen bestätigt. Metaanalysen, wie die von Soliman et al. (2021) zu entzündlichen und neuropathischen Schmerzmodellen an Tieren, belegen, dass Cannabinoide im Zusammenspiel mit Opioiden (Morphin), antinozizeptive synergistische Wirkung bei arthritischen und naiven Ratten erzielen können. Im gleichen Zusammenhang wurden unerwünschte Nebenwirkungen, wenn additiv statt synergistisch, beobachtet (Cox et al., 2007).

CB2-Agonisten schwächen sowohl die Entwicklung von Opioid-Toleranz, ohne den mit Naloxone geförderten Opioid-Entzug-Effekt zu verstärken, als auch die Opioid-induzierte Atemdepression (Finn et al., 2021). Selektive CB1-, CB2- und nicht selektive Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten (einschließlich THC) sowie Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-alpha-Agonisten (vor allem Palmitoylethanolamid) inhibierten schmerzassoziierte Verhaltensweisen signifikant (Finn et al., 2021).

Fettsäureamidhydrolase-Inhibitoren (FAAH) und Monoacylglycerinlipase-Inhibitoren (MGL) gelten ebenfalls als vielversprechende Ziele für Analgetika. Bisherige Studienergebnisse

weisen jedoch gemischte Ergebnisse zur Wirksamkeit auf. Somit dämpften in Tiermodellen FAAH-Inhibitoren neuropathische Schmerzen signifikant, lieferten aber in entzündlichen Schmerzmodellen, wie der Osteoarthritis, keine signifikante Verringerung des schmerzbedingten Verhaltens (Soliman et al., 2021).

Zu erwähnen ist, dass die meisten eingeschlossenen Studien nur wenige Kriterien zur Verringerung des Verzerrungsrisikos angaben, so dass ein unklares Verzerrungsrisiko aufzuweisen war (Finn et al., 2021). Diese Umstände erfordern neue systematische Übersichten, die sich streng an methodische Anforderungen von AMSTAR und Schmerzstudien halten (Moore et al., 2021).

Die Schmerztherapie bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom gestaltet sich häufig schwierig. Bisher sind drei Medikamente zugelassen (Duloxetin, Pregabalin und Milnacipran), welche zu einer bescheidenen Schmerzlinderung führen und erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen (Häuser et al., 2010). Eine Studie von Boehnke et al. unterstützt das Argument der wirksamen Symptomlinderung durch CBD-Produkte bei Fibromyalgiepatienten. Zwischen 30 % und 40 % der Teilnehmer (N = 2701) spürten eine starke oder sehr starke Verbesserung in allen Symptombereichen (Boehnke, Kevin F. et al., 2021).

Ferner wird über Substitutionspotenzial von Opioiden und anderen Schmerzmedikamenten berichtet (Boehnke, K. F. et al., 2021).

Wie bereits erwähnt zieht eine Krebserkrankung für Patienten, je nach Stadium, eine Vielzahl von Symptomen nach sich, die mit Cannabinoiden behandelt werden könnten, vorrangig Schmerzen. Aktuelle Untersuchungen zur Therapie mit Nabiximol bei Krebschmerzen laufen; bisherige Ergebnisse sind aber nicht eindeutig (Blake et al., 2017; Chung et al., 2020; Meng, H. et al., 2020; Portenoy et al., 2012).

Die Wirksamkeit sei von Patient zu Patient sehr unterschiedlich, aber eine Behandlung mit CBMs bei Patienten mit Krebschmerzen, die nicht optimal auf eine Opioid-Therapie eingestellt sind, zeige sich als vorteilhafte wirksame Ergänzung (Sawtelle & Holle, 2021).

Palliativkranke Patienten leiden häufig an chronischen Nierenerkrankungen (CKD und ESKD), womit starke nozizeptive und neuropathische Schmerzen einhergehen, die vielfach schlecht behandelt werden können. Als erste Wahl der Schmerzbehandlung gelten bei diesen Patienten nicht-pharmakologische und nicht-opioide Analgetika (Roy et al., 2020). Vom medizinischen Nutzen der Cannabis-Medikamente, welche nicht über die Niere metabolisiert werden und keine negativen Auswirkungen auf dieses Organsystem haben, könnten auch diese Patienten profitieren.

Das Zusammenspiel der unterschiedlichen beschriebenen Wirkungsweisen erbringt einen erheblichen Benefit, denn das Patienten-Klientel in schmerztherapeutischer Behandlung ist sehr häufig von mehreren somatischen und psychisch/mentalenen Symptomen geplagt. Sowohl maligne Erkrankungen, Immunkompromittierung als auch chronifizierter Schmerz setzen den Körper in einen dauerhaften Stresszustand. Dies kann zu Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und weiteren einschneidenden Folgen führen, die durch die ubiquitären Wirkungsweisen der CBMs behandelt werden können.

Begleiterkrankungen wie Depressionen und Angstzustände in der Folge chronischer Schmerzen werden in begrenzter Evidenz, häufig in Bezug zur Abhängigkeit von cannabisbasierenden Arzneimitteln, als ein problematischer Risikofaktor betont. Dabei darf aber nicht der Kontext außer Acht gelassen werden, denn sowohl der Zeitraum der Behandlung als auch die Dosis und der parallele Konsum von anderen Drogen, einschließlich Alkohol, spielen eine tragende Rolle (Feingold et al., 2019; Schlag et al., 2021). Vergleicht man den problematischen Konsum von verschreibungspflichtigen Opioiden in derselben Population, so war dieser weitaus häufiger als der problematische Konsum von medizinischem Cannabis (Feingold et al., 2017).

1.3.7 Pädiatrische Indikationen

Zur Anwendung von Cannabinoiden bei Kindern und Jugendlichen liegen nur sehr wenige Studien vor. Die Belege und Ergebnisse von Studien an Erwachsenen können nicht einfach auf Kinder übertragen werden. So fehlt das medizinische Verständnis über die Cannabisarzneimittel, die Anleitung zur Anwendung und das Wissen zum potentiellen Nutzen bei Kindern und Jugendlichen.

Ergänzend dazu gibt es reichlich Bedenken hinsichtlich des langfristigen Schadenpotentials von Cannabis, hervorgerufen durch den Mangel an statisch aussagekräftigen Daten zur Wirksamkeit und langfristigen Sicherheit der Therapeutika. Dies hält viele Mediziner von der Verwendung bei Kindern und Jugendlichen ab.

Jetziges evidenzbasiertes Wissen über Langzeitnebenwirkungen beruht hauptsächlich auf Beobachtungen von Freizeit-Cannabiskonsumern (Aran & Cayam-Rand, 2020), wobei sich Risiken wie verminderte Motivation, Sucht, leichter kognitiver Abbau und Schizophrenie abzeichnen. Es gibt jedoch, wie bei Erwachsenen auch, wichtige Unterschiede zwischen Freizeit- und medizinischem Cannabiskonsum, einschließlich der Häufigkeit der Dosierung und der Potenz.

Diese stehen in direktem Bezug zur THC- und CBD-Konzentration der jeweilig konsumierten Cannabissorte und zum THC/CBD Verhältnis. Der Einfluss additiver Risikofaktoren wie ein Konsumbeginn als Minderjähriger, eine schizophrene oder psychiatrische Familiengeschichte und ein komorbider Substanzkonsum (Alkohol- und Tabakkonsum) erhöhen ebenfalls das Risiko (Volkow et al., 2014).

Bemerkenswert ist, dass Studien in pädiatrischen Populationen sehr wenige minderjährige Teilnehmer einschließen. Längsschnittstudien über die Verwendung von reinem CBD bei Kindern mit Epilepsie erweisen eine gute Sicherheit und Verträglichkeit (Laux et al., 2019).

In Tierexperimenten wird ebenfalls bestätigt, dass reines CBD und das Analogon Cannabidivarin (CBDV) weder die frühe Entwicklung beeinflussen noch zu einer Beeinträchtigung der Gehirnstruktur und -funktion führen (Scheyer, Andrew F et al., 2019; Thorpe et al., 2020).

Insbesondere schwer therapierbare oder lebensbedrohende Erkrankungen stellen Ärzte vor die schwierige Herausforderung, eine möglichst wirksame, nebenwirkungsarme Therapie zu verordnen. Es werden häufig zunächst Veränderungen der Lebensgewohnheiten und konventionelle Medikamente langwierig ausprobiert, was den Kindern und ihren Familien einen kräftezehrenden, unbefriedigenden Weg abverlangt. Während Cannabisarzneimittel derzeit ausschließlich zur Behandlung von therapieresistenter Epilepsie bei Kindern (≥ 2 Jahren) mit Dravet-Syndrom (DS) oder Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) zugelassen sind, bieten sie Potenzial bei weitaus mehr Erkrankungen, um Kinderleiden zu lindern.

In einer Studie von Zürcher et al. (2021) wurden 90 pädiatrische/adoleszente Patienten mit folgenden Symptomen oder Anzeichen mit THC-Therapien behandelt: Spastik, Schmerzen, mangelnde Gewichtszunahme, Erbrechen oder Übelkeit. Bei Patienten mit Krampfanfällen wurde eine CBD-Therapie angewandt. Hierbei wurde eine Symptomverbesserung bei 66 % der Studienteilnehmern verzeichnet. Den größten Behandlungseffekt erzielten CBMs bei Patienten mit Schmerzen und Spastik (49 %) sowie bei Epilepsie durch einen deutlichen Rückgang der Anfallshäufigkeit (55 % - 90 %) (Porter & Jacobson, 2013; Zürcher et al., 2021).

Zudem erzielten CBMs positive Auswirkungen auf Verhalten und Schlaf, was zu einer höheren Lebensqualität führt, da Kinder und Jugendliche sich entspannter und zufriedener zeigen (Zürcher et al., 2021).

Allerdings kam es bei 43 % der Probanden/innen zu Behandlungsunterbrechungen oder Therapieabbrüchen aufgrund von ausbleibender Besserung (56 %), Nebenwirkungen (46 %), der Notwendigkeit einer Magensonde (44 %) oder aus Kostengründen (23 %) (Zürcher et al.,

2021). Es wäre falsch daraus zu schließen, dass die Cannabinoidtherapie per se einen Nachteil gegenüber anderen Therapiemethoden hätte. Die zitierte Studie weist methodische Mängel auf, da weder die Verabreichungsform und das Dosierungsschema spezifiziert wurden noch eine Vergleichsgruppe beobachtet wurde. Vergleichbare „Versager“-quoten gibt es auch bei anderen Therapien, beispielsweise scheitern 20 - 40% der ersten Epilepsie-Therapeutika (Wilfong, 2022).

Im Rahmen eines langsam eskalierenden Dosierungsschemas weist Dronabinol im Kontext von Spastik auch bei Kleinkindern selten Nebenwirkungen auf. Wenn vorhanden, waren diese weder schwerwiegend noch langwierig (Kuhlen et al., 2016).

Ein weiteres Therapiefeld könnten pädiatrische Entwicklungsstörungen sein. Patienten mit solchen Erkrankungen werden zuweilen mit starken Psychopharmaka, darunter Antipsychotika, Stimulanzien und Antidepressiva, behandelt, deren Wirksamkeit auch nur begrenzt belegt ist und die Nebenwirkungen relevant sind (Efron, 2021).

In Krisensituationen dieser Entwicklungsstörungen kommt es zu häufigen Einweisungen in Notaufnahmen und Krankenhäuser mit erneut traumatisierenden Erfahrungen (Efron, 2021; Sheehan et al., 2017).

Langfristiges Management der Verhaltensprobleme und der beeinträchtigten motorischen Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) könnte durch CBMs erzielt werden. Eine Übersichtsarbeit von Silva et al. (2021) zeigt, dass Cannabisprodukte eine Linderung einiger autistischer Symptome wie Selbstverletzung und Wutausbrüche, Hyperaktivität, Schlafprobleme, Angst, psychomotorische Unruhe, Lethargie, Reizbarkeit, Aggressivität, sensorische Empfindlichkeit, Kognition, Aufmerksamkeit, soziale Interaktion, Sprachwechsel, Depression und insbesondere Unruhe erreichten (Campbell et al., 2017; Silva et al., 2021).

Bisherige Belege zur Wirksamkeit von Cannabis und cannabisbasierten Medikamenten im Zusammenhang mit dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (GTS), einer angeborenen Erkrankung des Nervensystems, ergeben positive Effekte auf die Therapie von Tics und Komorbiditäten (Müller-Vahl, 2020).

Im pädiatrischen palliativen Kontext können CBMs für eine Vielzahl von Indikationen und Symptomen eingesetzt werden (Ananth et al., 2018; Doherty et al., 2020; Splinter, 2019). Mehrfachbehinderte oder krebserkrankte Kinder sind häufig von starken Schmerzen geplagt, weshalb eine gute Schmerztherapie essenziell ist. Bisher stützen wenig Daten die Hypothese, dass CBMs allein, in Kombination mit Opioiden oder anderen Schmerzmedikamenten bei

palliativ kranken Kindern, eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik bewirken, Potenzial zur Reduzierung des Nebenwirkungsprofils anderer Medikamente bieten und Polymedikation verringern können (Doherty et al., 2020; Splinter, 2019).

Neueste Auswertungen aus Tierstudien zeigen, dass CBMs Auswirkungen auf Symptome von perinatalen Hirnschäden haben könnten. Lang anhaltende funktionelle Beeinträchtigungen pädiatrischer Patienten aufgrund von Neuroinflammation, apoptotisch-nekrotischem Zelltod und Hirnläsionen durch z. B. neonatale Asphyxie könnten durch die physiologischen Eigenschaften von CBD beeinflusst werden, indem es die Zahl der nekrotischen Neuronen durch Apoptose verringert und die Zytokin-Freisetzung moduliert (Campbell et al., 2017).

InvitroStudien zeigen, dass sowohl CBD als auch THC die Lebensfähigkeit von Neuroblastom-Zellen dosis- und zeitabhängig verringerten (Campbell et al., 2017).

Durch Wirkmechanismen an Vanilloid- und Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren könnte vorrangig CBD eine Antitumoraktivität bewirken, was zurzeit weiter untersucht wird (Tomko et al., 2020).

Schlussfolgernd werden weitere RCTs mit standardisierten THC- und CBD- Zubereitungen benötigt, um die langfristigen Auswirkungen bei jungen Menschen besser zu untersuchen und zu bewerten. Die Behandlung mit cannabisbasierten Medikamenten, unter engmaschiger klinischer Betreuung von Kindern und Jugendlichen, könnte eine vielversprechende nützliche Therapieoption für pharmakorefraktäre, vorwiegend neurologische Erkrankungen, sein (Zürcher et al., 2021).

1.3.8 Gesellschaftliche Auswirkungen und politisch-rechtliche Rahmenbedingungen

Die Diskussion rund um das Thema (medizinisches) Cannabis ist seit der Bundestagswahl 2021 in Deutschland aktueller denn je. Die Begeisterung von Patienten und Ärzten auf der Suche nach neuen, verbesserten Behandlungsmethoden, aber auch die Unsicherheit aufgrund widersprüchlicher Gesetze und umständlicher Verordnungsprozesse, schafft Unklarheiten und Grauzonen rund um die Verwendung.

Hanf gilt als die häufigste angebaute, gehandelte und missbrauchte illegale Droge weltweit.

Die Geschichte zeigt im Hinblick auf andere Pharmazeutika, dass die Grenze zwischen Freizeitkonsum und der medizinischen Verwendung einer „Droge“ fließend sein kann. Opiate

sind eine wichtige Säule in der medizinischen Schmerzlinderung, werden aber auch in der Freizeit als Rauschmittel genutzt. Benzodiazepine sind zur Verringerung von Angstzuständen und zur Schlafförderung indiziert, werden aber ebenso im Freizeitkonsum verwendet. Amphetamine gelten als Medikamente zur Behandlung von ADHS und Narkolepsie, zumeist findet der Konsum aber als Droge „Speed“ statt. Ketamin ist seit 1964 ein beständiges Narkosemittel und seit 2019 ein schnell wirksames Antidepressivum, zugleich aber auch eine Freizeitdroge (Schlag et al., 2021).

Die meist konsumierte Freizeitdroge Alkohol wurde einst medizinisch als Anästhetikum und Schmerzmittel verwendet, bevor wirksamere Medikamente entdeckt wurden.

Grundsätzlich gilt, wie bei allen Drogen mit Suchtpotenzial, dem Potenzial für Missbrauch (definiert als nicht verschreibungsgemäßer Konsum oder Konsum bei Personen, für die Kontraindikationen für die Einnahme bestehen) oder Abzweigung (definiert als Konsum durch Personen, für die die Verschreibung nicht vorgesehen war) von ärztlich verschriebenen Cannabinoiden (insbesondere THC) entgegen zu steuern, um Schäden für die öffentliche Gesundheit zu verringern (Bonomo et al., 2018).

Studien haben gezeigt, dass die Legalisierung von Cannabisarzneimitteln in anderen Ländern die Zahl der Todesfälle durch Überdosierung von Opioiden reduzieren (Finney et al., 2015) und Gesetze zur Anwendung von medizinischem Marihuana die Verschreibung von Opioiden zur Schmerzbehandlung ebenfalls signifikant verringern (Bradford & Bradford, 2016).

Die Sicherheit von Cannabinoiden bei gesunden jungen und älteren Erwachsenen wurde in den letzten Jahren und wird weiterhin in zahlreichen Studien untersucht. Die allgemein geäußerten Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit werden durch jüngste Meta-Analysen, die ausschließlich den therapeutischen Gebrauch unter klaren Indikationen betrachten, nicht gestützt. Die erfolgreiche Symptomtherapie vieler klinischer Populationen, z. B. bei neurodegenerativen Erkrankungen (wie der Parkinson-Krankheit, der Alzheimer-Krankheit und der Multiplen Sklerose), Menschen mit Angstzuständen, chronischen Schmerzen und Krebserkrankungen untermauern die im Allgemeinen gute Verträglichkeit.

Aktuelle Erhebungen zeigen, dass in jüngster Zeit ein Wandel der Ansichten und Einstellungen der Gesellschaft, besonders älterer Menschen, ebenso wie verschiedener Bereiche des Gesundheitssystems, zur erhöhten Verwendung von Cannabinoid-Arzneimitteln führten und so auch altersbedingte Symptome, wie Muskelschmerzen und Schlafprobleme, erfolgreich behandelt werden (Beedham et al., 2020).

Seit März 2017 sind cannabisbasierte Arzneimittel von den Aufsichtsbehörden, in Deutschland dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), zugelassene medizinische Cannabisextrakte mit genau definiertem, standardisierten THC/CBD-Gehalt. Aktuell sind über 80 verschiedene medizinische Cannabisextrakte mit genau definiertem, standardisierten THC/CBD Gehalt in Deutschland erhältlich.

Von der Indikation über die Verordnung bis zur Einnahme sind einige Hürden zu überwinden. Das Bundesgesundheitsministerium schreibt vor, dass Cannabisarzneimittel, mit den Wirkstoffen Dronabinol und Nabilon, getrocknete Cannabisblüten und -Extrakte, als Therapie bei schwerwiegenden Erkrankten unter bestimmten Voraussetzungen (wenn keine Therapiealternative besteht) vom Arzt nach § 9 der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) verschrieben werden können.

Vor der ersten Verordnung muss die Kostenübernahme der Behandlung von der Krankenkasse genehmigt werden. Dies umfasst eine Prüfung des medizinischen Dienstes der Krankenkassen, ob die Voraussetzungen zur Behandlung erfüllt sind. Der zeitliche Rahmen dafür beträgt in der Palliativversorgung (nach § 37 b) drei Tage, in allen anderen Fällen drei Wochen und bei Notwendigkeit einer gutachterlichen Stellungnahme bis zu fünf Wochen. Dies ist eine Zeitspanne, in der Patienten entweder für die Kosten selbst aufkommen oder ohne die adäquate Therapie Krankheitsleiden ertragen müssen. Grundsätzlich kann die Verordnung mittels Privatrezept jederzeit, für jede Indikation (off-label), von Ärzten jeder Fachrichtung unabhängig von einer Genehmigung der Krankenkasse erfolgen.

Der Anspruch auf Kostenübernahme der Versorgung mit Cannabis gilt nur, wenn entweder „eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung im Einzelfall nicht zur Verfügung steht“ oder der Arzt unter Berücksichtigung des pathologischen Zustandes des Patienten und der zu erwartenden Nebenwirkungen eine begründete Einschätzung abgibt (Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung (idF des Gesetzes vom 11.7.2021) § 31 Arznei- und Verbandmittel, Verordnungsermächtigung, Seite 6). Diese Begründung muss beinhalten, weshalb die geplante Cannabistherapie Aussicht auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder die schwerwiegenden Symptome hat.

Alternativ kann ein Patient bei der Bundesopiumstelle des BfArM eine Ausnahmeerlaubnis zur Anwendung im Rahmen einer ärztlich begleiteten Selbsttherapie beantragen (nach § 3 Abs. 2 BtMG). Damit diese Ausnahmeerlaubnis erfolgreich erteilt wird, müssen zuvor alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft oder starke Nebenwirkungen aufgetreten sein. Höchstmengen des verordneten Medizinal-Cannabis sind festgelegt (innerhalb von 30 Tagen 100 g Cannabis/Patient), nicht aber der maximale Wirkstoffgehalt. Derzeit sind in Deutschland

zwei Cannabisarzneimittel per Betäubungsmittelrezept zugelassen: Sativex® (Nabiximol) oromukosales Spray (2,7 mg Δ^9 -THC / 2,5 mg CBD) und Canemes® Kapseln (1 mg Nabilon; vollsynthetisch hergestelltes THC). Als Substanzen für Cannabisrezepturen stehen aktuell Dronabinol (teilsynthetisch produziertes THC; in der Zubereitung als Kapsel 2,5 mg; 5 mg; 10 mg oder Tropflösungen zur oralen Einnahme 25 mg/ml (2,5 %ig); ölige Cannabisölharz-Lösung 25 mg/ml; ethanolische Dronabinol-Lösung 10 mg/ml zur Inhalation), raffiniertes Cannabisölharz (enthält 5 % Δ^9 -THC und unterschiedliche Mengen an CBD) und Cannabisblüten (zur Inhalation nach Verdampfung; zur Teezubereitung) zur Verfügung. Cannabidiol als Monosubstanz fällt nicht unter die gesetzliche Regelung. Es ist kein Betäubungsmittel und es gibt aktuell hiervon keine Fertigarzneimittel auf dem deutschen Markt.

In Anbetracht der vielfältigen möglichen Therapieoptionen, würde ein vereinfachter Zugang zu Cannabis für erwachsene Konsumenten innerhalb des medizinischen Regimes, ausgeweitet auf die bisher erforschten Anwendungsbereiche, und die angepasste Integration in Leitlinien dem Gesundheitssystem einen bedeutenden Fortschritt bringen. Dies könnte beispielsweise durch Schaffen entsprechender Ausnahmeregelungen im deutschen Betäubungsmittel- und Arzneimittelrecht erreicht werden, auch ohne eine vollständige Legalisierung von Freizeit-Cannabis.

1.4 Zielsetzung

Die Evidenz für den vielfältigen effektiven Einsatz von medizinischem Cannabis ist wie bereits erwähnt immer noch spärlich, ebenso die Datenlage zur Wirksamkeit bei Kindern. Für alle Cannabinoide fehlt es an aussagekräftigen Studien zur Verträglichkeit und Sicherheit in einer längerfristigen Anwendung (Hoch et al., 2019).

Ziel dieser Dissertation ist es, mit Daten aus der Praxis die klinischen Merkmale der Behandlung mit cannabisbasierten Arzneimitteln zu untersuchen, den erfolgreichen nebenwirkungsarmen Effekt zu belegen, um somit zum wissenschaftlichen Forschungsstand der Anwendungsgebiete und Behandlungseffekte beizutragen.

Wir untersuchten dazu stationäre und ambulante Patienten (0,4 % (n=25) Kinder, 0,3 % (n=18) Adoleszente, 92,8 % (n=557) Erwachsene) in einem Zeitraum von 4 Jahren, die ein cannabisbasiertes Arzneimittel größtenteils als Adjuvant zu bereits bestehender Medikation einnahmen.

Das Patienten-Klientel der vorliegenden Untersuchung hat überwiegend einen multimorbiden Erkrankungsstatus mit unterschiedlicher Pathogenese. Nicht nur Patienten mit fortgeschrittenen, symptomatischen, onkologischen Tumorkrankheiten, sondern auch nichtonkologische Patienten, wie beispielsweise Schmerzpatienten, Patienten mit dermatologischen Erkrankungen oder Patienten mit chronischen Darm- und Nervenkrankheiten plagt häufig ein erheblicher Leidens- und Behandlungsdruck. Die Hauptklage unserer Patienten sind Schmerzen unterschiedlichster Qualität, aber auch Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Nausea und Emesis, Obstipation, Singultus, Anorexie, Dyspnoe und neuropsychiatrische Symptome, die zu einer deutlich verminderten Lebensqualität führen. Üblicherweise wurden all unsere Patienten bereits mit verschiedenen Therapieverfahren behandelt, die zu keiner ausreichenden Verbesserung oder zu Nebenwirkungen geführt haben. Hinzu kommen die Belastungen, die durch Polypharmazie ausgelöst wurden, weshalb wir zumeist im Palliativkontext cannabisbasierte Arzneimittel erfolgreich einsetzen.

Bei Patienten mit chronischen Schmerzen gehören vorrangig Opiode zu den herkömmlichen schmerzlindernden Medikamenten. Diese haben sich über Jahrzehnte als vorteilhaft erwiesen, sind aber dennoch begleitet von einem erhöhten Risiko der Abhängigkeit und unerwünschten Nebenwirkungen (Johal et al., 2020).

In den vergangenen Jahren haben sich bei Patienten mit starkem Schmerzmittelbedarf Cannabisarzneimittel als Behandlungsalternative herauskristallisiert und die Zahl der randomisierten klinischen Studien hat zugenommen.

In der Literatur wird immer wieder angemerkt, dass große klinische Studien notwendig sind, in denen die Wirksamkeit von oralen Cannabinoiden besser untersucht wird und ein besonderes Augenmerk auf Nebenwirkungen in der Langzeitexposition gelegt werden sollte.

2. Materialien

2.1 Studienpopulation

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie. Ausgewertet wurden 600 Patientendatensätze von Patienten, die im Zeitraum von Januar 2017 bis März 2021 mit einem Cannabis-Arzneimittel im Zentrum für altersübergreifende Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie des Universitätsklinikums Homburg stationär oder ambulant behandelt wurden.

Die Studienpopulation wurde anhand des Betäubungsmittelrezeptbuches nachvollzogen. Es wurden alle darin erfassten Patientenakten gesichtet und selektiert nach ausreichenden Informationen zu folgenden Elementen, die in der Datenbank festgehalten wurden:

- Pseudonymisierter Name
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter und BMI bei Therapiebeginn
- Einnahmedauer (falls erfasst bis zum Erfassungsdatum)
- Status der Einnahme (fortführend, abgebrochen, im Rahmen der Grunderkrankung gestorben)
- Hauptdiagnose und Nebendiagnosen
- Primärindikation des Cannabisarzneimittels (Anorexie; chronifizierte Schmerzen (inklusive neuropathische Schmerzen und Kopfschmerzen); Epilepsie; Fibromyalgiesyndrom; neuropsychiatrische Erkrankungen und Symptome wie Depression, Tourette-Syndrom; neurologische Erkrankungen wie Autismus, Morbus-Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS); Palliativkontext; Spastik (infolge von Multipler Sklerose oder Mehrfachbehinderung))
- Mögliche relative Kontraindikationen
- CNCP ja/nein
- Symptome: Nausea/Emesis, Appetitlosigkeit, Epilepsie, Spastik, Neuropsychologische Symptome (Angst, Schlafstörungen, Depression), Schmerzen inklusive der Schmerzart (unterteilt in nozizeptiv; neuropathisch; noziplastisch; gemischt)
- Dosierungsschema: Startdosis, Titration, Zieldosis, Anzahl der Dosierung/Tag,
- Erfolgreicher oder erfolgloser Wirkungseffekt
- Nebenwirkung, falls ja, Spezifizierung dieser
- Anzahl und Wirkgruppen der Begleitmedikation zum Erfassungszeitpunkt

Aufgrund überwiegend multimorbider Patienten unserer Kohorte mit sehr unterschiedlichen Diagnosen sind sowohl die Menge der Begleitmedikation (< 2, 3 - 5, 6 - 9, > 10) als auch die einzelnen Medikamentengruppen sehr unterschiedlich.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, zu denen unzureichende Informationen dokumentiert waren, fehlend beispielweise ob und mit welchem Effekt eine tatsächliche Medikamenteneinnahme stattfand. Es sei zu erwähnen, dass Patienten, die sowohl ambulant als auch stationär behandelt wurden, nur einmalig aufgenommen wurden.

2.2 Datenerhebung

Die Erstellung zweier Datenbanken (eine der ambulanten Kohorte, eine der stationären Kohorte) erfolgte via Microsoft Office Excel 2022.

Die Auswertung erfolgte mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS Statistics® (IBM, Armonk, NY, USA) nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinischer Informatik der Universität des Saarlandes und die Tabellenkalkulation mit Microsoft Office Excel 2022. Die Graphiken wurden mittels SPSS Statistics®, GraphPad Prism 9® und R Studio v4.1.3® erstellt.

3. Methoden

Die Indikation zur Cannabistherapie wurde von den behandelnden Ärzten individuell gestellt, wenn mindestens zwei der folgenden Zielsymptome gegeben waren: Anorexie, Emesis, Nausea, neuropsychiatrische Symptome (depressive Verstimmungen/Depression; Angstzustände; Schlafbeschwerden; ähnliche), Spastik, Epilepsie, Schmerzen (nozizeptiv; neuropathisch; noziplastisch; gemischt). Dazu qualifizierten sich ca. 30 % der stationären Patienten und ca. 15 % der ambulanten Patienten. Entscheidungen zur Wahl des Cannabis-Arzneimittels, der Dosierung, der Applikationsform wurden mithilfe klinischer Erfahrung des Behandlers gefällt. Die Dosierungsetablierung richtete sich nach dem THC-Anteil des Medikaments und wurde alters- und gewichtsadaptiert nach dem Prinzip „start low, go slow, but treat to target“ (starte niedrig, steigere langsam, aber erreiche einen Wirkeffekt) gehandhabt. Prinzipiell wurde bei pädiatrischen Patienten mit Tagesdosis von 0.1 mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) gestartet und nach 2 Tagen guter Toleranz auf ein Schema von 0.2mg bis 0.3mg pro Kilogramm KG pro Tag in zwei bis drei Einzeldosen gesteigert. Bei Erwachsenen wurde mit einer Dosierung von 2,5 mg am Abend begonnen und je nach Indikation am darauffolgenden Tag auf 2,5 mg – 0 – 2,5 mg //oder 2,5 mg – 2,5 mg – 2,5 mg gesteigert. Sukzessiv gestaltete sich die Aufdosierung bei unzureichender Wirkung im Abstand von 3 - 5 Tagen, wobei im stationären Setting eine umfassendere Betreuung und Beobachtung potenzieller Nebenwirkungen gewährleistet war und deshalb eine höhere Dosis eskalation zugelassen wurde.

Initial stand in Deutschland zur Cannabistherapie lediglich das THC-haltige Präparat Dronabinol und das balancierte Inhalationsspray Sativex® THC2,7mg/0,1ml:CBD2,5mg/0,1ml = 1 Sprühstoß zur Verfügung, weshalb der größte Anteil der Kohorte damit behandelt wurde und die Arztexpertise mit jenem am höchsten ist. Seit kurzer Zeit werden weitere Präparate eingesetzt: CBD dominantes-Öl 10 %; Cannabisextrakte mit THC5 mg/ml:CBD20 mg/ml; die balancierten Cannabinoide THC10 mg/ml:CBD10 mg/ml, THC20 mg/ml:CBD20 mg/ml und in ausgewählten Indikationen Cannabisblüten.

Alle Dosierungsangaben werden in der vorliegenden Arbeit in Bezug auf den THC-Anteil des eingesetzten Cannabinoids in Milligramm beschrieben und lediglich in expliziten Fällen bei Verabreichung eines Cannabidiols wird der CBD-Anteil beschrieben.

Angaben zur initialen Symptomatik, Wirkerfolgen/Misserfolgen (in mindestens 2 der indizierten Symptome) sowie Auswirkungen der Cannabisarzneimittel wurden, wenn möglich, beim Patienten abgefragt und durch den behandelnden Arzt in der Patientenakte festgehalten. Bei

multimorbiden, präfinalen und mehrfachbehinderten Patienten gaben Bezugspersonen wie Eltern, Betreuer oder das behandelnde Pflegepersonal Einschätzungen ab.

Wir kategorisierten die beiden Kohorten weiterhin anhand der Primärindikation und möglicher kohärenter Symptomatik in folgende Untergruppen: 1. Anorexie; 2. chronifizierte Schmerzen: unspezifizierte Schmerzen; Kopfschmerzen; neuropathische Schmerzen; 3. Epilepsie; 4. Fibromyalgiesyndrom; 5. neurologische Erkrankungen: Autismus-Spektrum-Störungen, Morbus-Parkinson; 6. neuropsychiatrische Symptome und Erkrankungen: Depression, Schlafstörungen, Tourette-Syndrom; 7. Palliativkontext; 8. Spastik.

Unter die Rubrik Palliativkontext fielen alle Patienten, die mit einer lebenslimitierenden Erkrankung, wie beispielsweise metastasierter Krebserkrankung, Erkrankungen der Lunge in fortgeschrittenem Stadium (z. B. COPD Grad IV), Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. fortgeschrittene Herzschwäche), Erkrankungen des Nervensystems (z. B. ALS, Demenz, fortgeschrittener Morbus Parkinson, fortgeschrittene Multiple Sklerose, Status nach schwerem Schlaganfall), schwerst-mehrfach-Behinderungen diagnostiziert waren und bei denen keine Primär-Symptomatik hervorstach.

Wir betrachteten ebenfalls den Aspekt, ob es Differenzen des Wirkeffekts von CBMs in Krebsbedingten (CP) und nicht Krebsbedingten Schmerzen (CNCP) gibt.

Um die Wirksamkeit der Cannabistherapie zu spezifizieren, betrachteten wir einige Kriterien der im chronischen Schmerzkonzept empfohlenen IMMPACT-Empfehlungen (Turk et al., 2003) und wandten einen selbst entwickelten Symptombewertungs-Score (Homburg Cannabis Impact Score, HCal Score) im ambulanten Setting an.

Als zentrale Beobachtungsbereiche betrachteten wir: 1. Schmerzen; 2. Körperliche Funktionsfähigkeit (Quality of life (QOL)); 3. Emotionale Funktionsfähigkeit (Depression, Angst, Wut, Irritabilität, varia); 4. Bewertungen der Teilnehmer hinsichtlich der Verbesserung und Zufriedenheit der Behandlung; 5. Symptome und unerwünschte Ereignisse; 6. Verbesserung der Wesensart und Neigung der Teilnehmer; 7. Verbesserung der funktionellen Rolle im Alltag; 8. Verbesserung zwischenmenschlicher Beziehungen; 9. Verbesserung des Schlafverhaltens und der Müdigkeit. Eine positive Auswirkung im jeweiligen Teilbereich ergab einen Punkt und wurde anhand der Patienten-Akte evaluiert und festgehalten. Wobei zu erwähnen ist, dass bei aufgetretenen Nebenwirkungen im Score ein Punkt abgezogen wurde und somit 8 die maximal erreichbare Punktzahl war.

3.3 Statistische Auswertung

Die Hypothese dieser Arbeit war der Nachweis der nebenwirkungsarmen Effektivität von cannabisbasierten Arzneimitteln im Schmerzkonzept bei allen oben genannten Symptomen und die positiven Auswirkungen im Palliativkontext. Dementsprechend war die Nullhypothese folgendermaßen formuliert: Für Patienten der einzelnen Gruppen, klassifiziert durch die Primärindikation, konnte keine signifikante Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Zudem sollte die Wirksamkeit der einzelnen Gruppen verglichen werden und deskriptiv Dosierungsschemata sowie mögliche Einflüsse auf Nebenwirkungen, wie Einnahmedauer, Alter, Symptome, Behandlungsart: stationär/ambulant, Polymedikation untersucht werden.

In Bezug auf die eingangs erwähnte Fragestellung vor Beginn dieser Arbeit, lautete die Alternativhypothese, dass Cannabisbasierte Arzneimittel in allen von uns angewandten Indikationen signifikant wirken.

Es wurden bei fehlender Normalverteilung, zur deskriptiven Analyse der Daten, jeweils Median und Range angegeben. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant definiert. Um die Korrelation der Wirksamkeit der einzelnen Untergruppen zu beweisen, wurde bei dichotomen Variablen der Phi-Koeffizient (ein Korrelationskoeffizient) angewandt. Beim Vergleich qualitativer Merkmale einzelner Gruppen wurde der χ^2 Koeffizient (beziehungsweise bei geringer Stichprobengröße ($n < 20$) der exakte Test nach Fisher) angewandt und immer der exakte zweiseitige p-Wert berechnet.

Nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik wurden als nicht parametrische Testverfahren der Kruskal-Wallis Test und der Mann-Whitney-U-Test in zweiseitiger Form angewandt. Die Beweisführung zur fehlenden Normalverteilung findet sich im Ergebnisteil (siehe unten) im Rahmen trendbereinigter Q-Q-Diagramme.

4. Ergebnisse

4.3 Allgemein

Insgesamt wurden 600 Patienten Daten erfasst und ausgewertet (51,2 %, n=307, weibliche), Mittelwert des Alters bei Therapiebeginn 59,18 Jahre (SD = 0.84, Median = 64 Jahre, Minimum = 1, Maximum = 95). Eine Angabe zur bisherigen Einnahmedauer war bei 47 % der Kohorte gegeben. Der Median der Einnahmedauer zum Erfassungszeitpunkt betrug 30 Tage (Minimum = 1, Maximum = 1800), wobei zu bedenken ist, dass 41,2 % (n=247) der Patienten das Cannabis-Arzneimittel über den Erfassungszeitpunkt hinaus weiterhin einnahmen.

96,7 % (n=580) der eingeschlossenen Patienten nahmen das Cannabinoid oral ein, 1,3 % (n=8) via Inhalation durch einen Vaporizer und 2 % (n=12) wechselten aufgrund von unzureichender Wirkung die Applikationsform von oral zu inhalativ.

Von den 600 eingeschlossenen Probanden wurde das Cannabisarzneimittel den meisten Patienten aufgrund von palliativen Erkrankungen und korrelierenden Symptomen (63,1 %, n=379) verordnet, anschließend denen mit neuropathischen und chronischen Schmerzen (24,2 %, n=146; jeweils 12,1 %, n=73). Eine weitere Gruppe bekam das Cannabinoid bei Anorexie verordnet (2,3 %, n=14), einer (0,01 %) bei Autismus, einundzwanzig (3,5 %) gegen Epilepsie, sechs (1 %) bei Fibromyalgiesyndrom, weitere sechs (1 %) gegen Kopfschmerzen, dreizehn (2,1 %) bei Neuropsychiatrischen Symptomen, drei bei Parkinson (0,5 %), dreiundzwanzig (3,8 %) gegen Spastik und einer (0,01 %) bei Tourette-Syndrom (Abbildung 4).

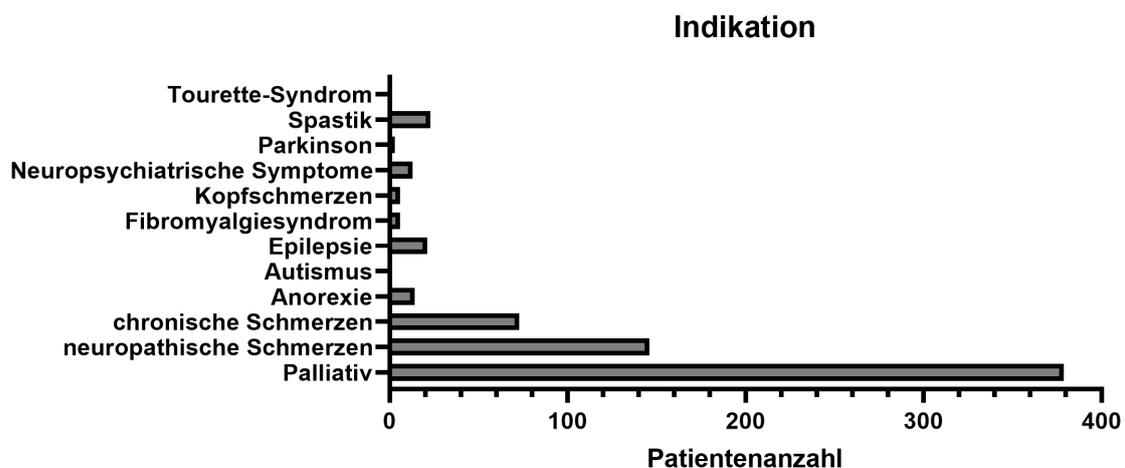


Abbildung 4 Indikationen des Cannabisarzneimittel

Eine Symptomverbesserung durch einen positiven Wirkerfolg der Cannabistherapie war bei 89,7 % (n=538) aller eingeschlossenen Patienten zu verzeichnen, bei 10,3 % (n=62) blieb der Wirkeffekt aus.

Die angefangene Therapie brachen 6 % (n=36) aller Probanden ab. Bei 19,4 % (n=7) derer traten unerwünschte Symptome auf. Durch Testen mittels χ^2 Test stand der Therapieabbruch in schwachem Zusammenhang zu neu aufgetretenen Nebenwirkungen (χ^2 -quadrat = 11.098 $p = 0.005$, n=600, ϕ -koeffizient = 0.136, $p = 0.005$) und in starkem Zusammenhang zu ausbleibender Wirkung (χ^2 -quadrat = 203.823 $p < 0.001$, n=600, ϕ -koeffizient = - 0.583, $p < 0.001$).

Insgesamt verspürten 6,3 % (n=38) aller behandelten Patienten unerwünschte Nebenwirkungen, dabei vierundzwanzig in ambulanter Behandlung und vierzehn im stationären Setting. Genauere Zusammenhänge werden innerhalb spezifischer Abschnitte zu den beiden Kohorten erläutert.

Die Indikation aufgrund von Krebs-bedingten Schmerzen (CP) war bei 66,7 % (n=400) gegeben und bei 33,3 % (n=200) infolge von nicht-krebsbedingten Schmerzen (CNCP). Um einen Eindruck über den Wirkerfolg der Patienten innerhalb unterschiedlicher Schmerzkategorien zu bekommen, ist *Abbildung 4* zu betrachten:

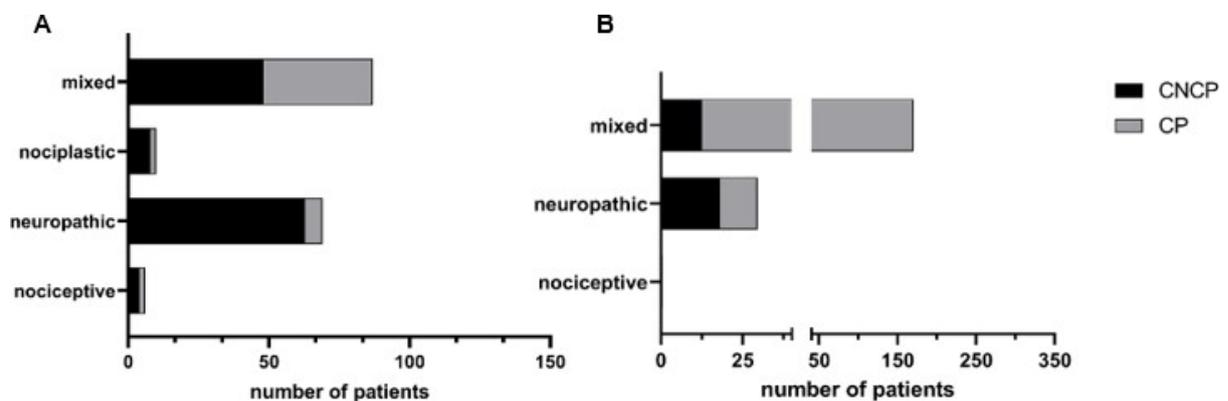
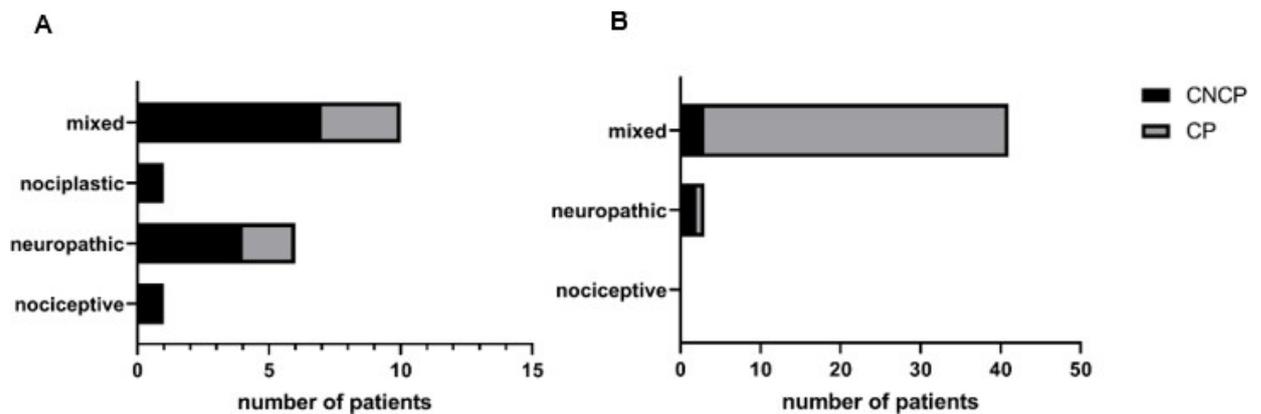


Abbildung 5 Übersicht des Wirkerfolgs in unterschiedlichen Schmerzarten.
A) ambulante Kohorte B) stationäre Kohorte



**Abbildung 6 Übersicht der fehlenden Wirksamkeit in unterschiedlichen Schmerzarten.
A) ambulante Kohorte B) stationäre Kohorte**

Bei 89 % (n=356) der Patienten mit krebbsbedingten Schmerzen erzielten Cannabinoide einen erfolgreichen Wirkeffekt, hingegen blieb bei 11% (n=44) dieser Gruppe eine Wirkung aus.

Bei Schmerzpatienten mit nicht-krebbsbedingten Schmerzen fehlte in 9 % (n=18) ein Wirkerfolg, hingegen wurde in 91 % (n=182) eine Wirkung erzielt. Es ergab sich bei Signifikanztestung mit dem χ^2 -Koeffizient keine Signifikanz (χ^2 -Quadrat = 0.576, $p = 0,448$, n=600), was die Annahme stützt, dass Cannabisarzneimittel sowohl wirksam bei Krebs-bedingten Schmerzen als auch nicht krebbsbedingten Schmerzen sind. Des Weiteren besteht kein Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Wirkung und untergliederten Schmerzarten (χ^2 -Quadrat = 2.622, $p = 0.219$).

Aufgrund von Differenzen, beispielsweise des gesundheitlichen Zustands des Patienten-Klientel, der Komedikation, der Behandlungsform und um eine bessere Übersicht zu geben, werden im folgenden Abschnitt 2 Kohorten, eine Ambulante mit N=200 und eine Stationäre mit N=400, getrennt betrachtet.

Tabelle 2 gibt eine ausführliche Übersicht über die Größe der Patientengruppen und die demographischen Daten der in Folge analysierten ambulanten und stationären Kohorte. Im Hinblick auf eine geringe Fallzahl einiger Gruppierungen, und somit weniger Vergleichbarkeit aussagekräftiger Ergebnisse, wurden im Verlauf der Arbeit manche Primärsymptome und Erkrankungen noch einmal, wie oben beschrieben, zusammengefasst.

Tabelle 2 Demographische Daten der Patienten Kohorte

Ambulant	Häufigkeit		Alter bei	Median	CNCP
	(Prozent %)	Weiblich (Prozent %)	Therapiebeginn (Median)	Einnahmedauer Tage (N=76) (fehlt (Ø) bei N=124)	(Prozent %)
Anorexie	7 (3.5)	1 (14.3)	70	360 (Ø N=4)	3 (42.9)
Autismus	1 (0.5)	1 (100)	20	330 (Ø N=0)	1 (100)
Chronische Schmerzen	44 (22)	30 (68.1)	66	360 (Ø N=23)	38 (84.4)
Neuropathische Schmerzen	57 (28.5)	37 (64.9)	64	360 (Ø N=49)	47 (82.5)
Epilepsie	16 (8.0)	7 (43.8)	16	840 (Ø N=6)	14 (87.5)
Fibromyalgie	6 (3.0)	5 (83.3)	45	600 (Ø N=3)	6 (100)
Kopfschmerzen	6 (3.0)	3 (50)	55	(Ø N=6)	5 (83.3)
Neuropsychiatrische Symptome	8 (4)	6 (75)	47.0	570 (Ø N=5)	6 (85.7)
Palliativ	34 (17.0)	12 (35.3)	66.5	180 (Ø N=20)	0 (0)
Parkinson	2 (1.0)	1 (50)	71.50	1005 (Ø N=0)	2 (100)
Spastik	18 (9.0)	5 (27.8)	29	360 (Ø N=9)	18 (100)
Tourette Syndrom	1 (0.5)	0 (0)	21	960 (Ø N=0)	1 (100)

Stationär	(N=205) (fehlt (ø) bei N=195)				
Anorexie	7 (1.8)	3 (42.8)	66	135 (ø N=3)	4 (57.1)
Chronische Schmerzen	28 (7.0)	12 (42.8)	46	180 (ø N=16)	16 (57.1)
Epilepsie	5 (1.3)	2 (40)	12	360 (ø N=4)	5 (100)
Neurologische Erkrankungen	3 (2.3)	0 (0)	70	27 (ø N=1)	3 (100)
Neuropsychiatrische Symptome	6 (1.5)	4 (66.7)	72	1440 (ø N=3)	6 (100)
Palliativ	345 (86.3)	173 (50.1)	66	8 (ø N=163)	26 (0.07)
Parkinson	1 (0.3)	0 (0)	80	(ø N=1)	1 (100)
Spastik	5 (1.3)	3 (60)	40	30 (ø N=4)	5 (100)

4.4 Prüfung der Normalverteilung

In den folgenden trendbereinigten Q-Q-Diagrammen (*Abbildung 5 - 6*) wird ersichtlich, dass keine Normalverteilung in Bezug auf das Alter bei Therapiebeginn und des Wirkerfolges vorliegt. Gleiches galt bezüglich des BMI. Die Daten sind im Vergleich zur Normalverteilung so stark verzerrt, dass es nicht sinnvoll ist, parametrische Testverfahren in Erwägung zu ziehen. Deshalb erfolgte die Auswertung mittels parameterfreier Testverfahren.

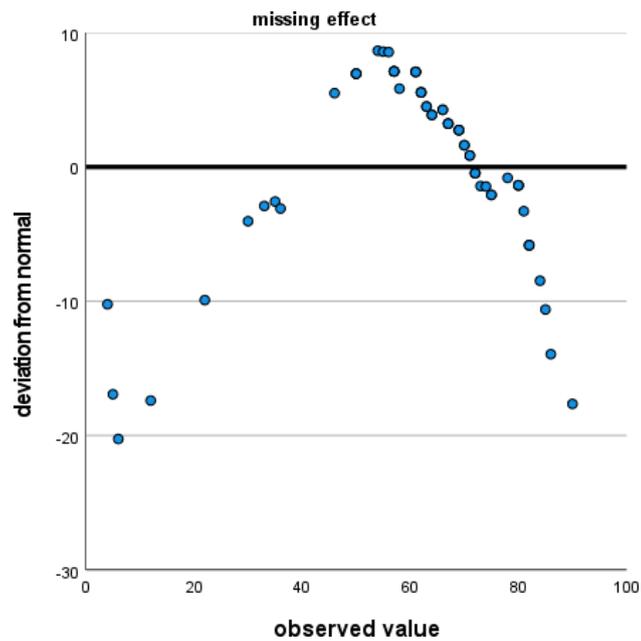


Abbildung 7 Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm zur Testung auf Normalverteilung des Patientenalters bei Therapiebeginn bei ausgebliebener Wirkung des medizinischen Cannabis

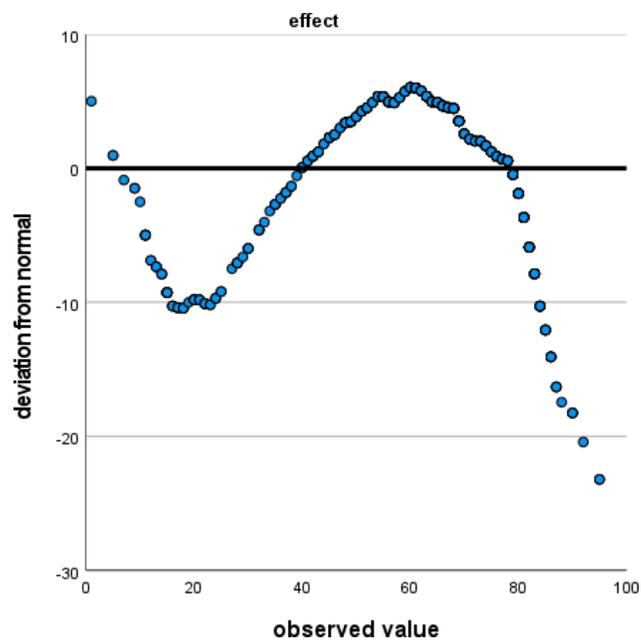


Abbildung 8 Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm zur Testung auf Normalverteilung des Patientenalters bei Therapiebeginn bei erzielter Wirkung des medizinischen Cannabis

4.5 Ambulante Kohorte

Zu der Patientengruppe im ambulanten Setting zählten 54 % (n=108) weibliche Patienten im Alter von 4 - 95 Jahren, mit einem Median von 57,50 Jahren. Davon waren 10,5 % (n=21) der Patienten unter 18 Jahre alt, was als relative Kontraindikation notiert wurde und die Patienten engmaschiger überwacht wurden.

Abbildung 9 gibt einen Eindruck über den Anteil der Patientengruppen, bei denen Cannabinoide eine generelle Wirkung mit verbundener Linderung von mindestens zwei der beklagten Symptome erzielten. Dies gelang in 100 % (n=7) der Patienten mit dem primären Symptom Anorexie, in 90,6 % (n=97) mit chronischen Schmerzen (inklusive neuropathischer Schmerzen und Kopfschmerzen), in 81,2 % (n=13) mit Epilepsie, in 100 % (n=6) mit Fibromyalgie, in 100 % (n=4) mit neurologischen Krankheiten, in 75 % (n=6) mit neuropsychiatrischen Erkrankungen und Symptomen, in 94,1% (n=34) mit palliativen Symptomen und in 83,3 % (n=17) mit Spastik.

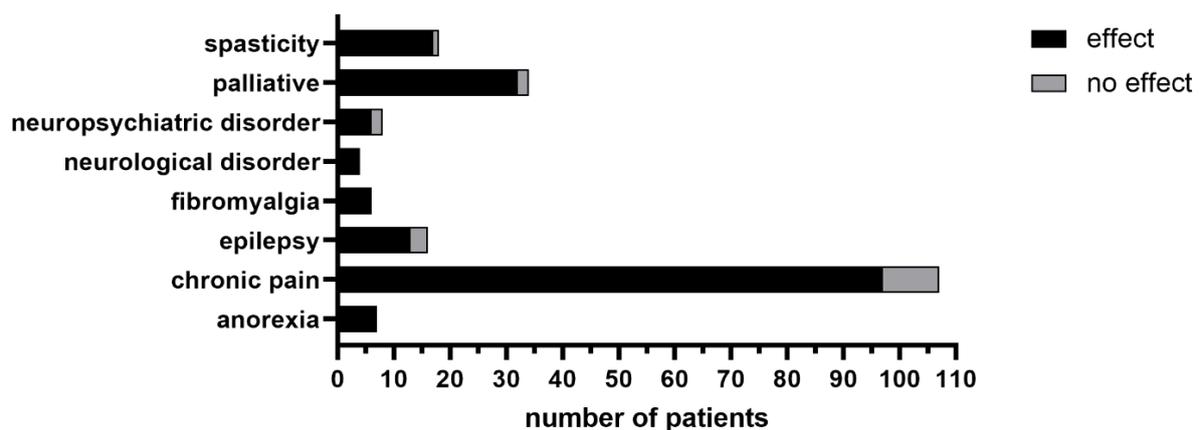


Abbildung 9 Wirkerfolg in der ambulanten Kohorte

Mehrheitlich wurde das (THC-haltige) Präparat Dronabinol verschrieben (83 %, n=166). Als CBD-dominante Arzneimittel nahmen zwei Patienten (1 %) CBD-Öl 10 % ein (gegen chronische Schmerzen (n=1) und Fibromyalgie (n=1)) und ein Patient (0,5 %) das Cannabinoid THC5 mg/ml:CBD20 mg/ml gegen chronische Schmerzen. 7,75 % bekamen ein balanciertes Präparat verordnet (11,5 %, n=23 das THC10mg/ml:CBD10 mg/ml bei Anorexie (n=1), bei chronischen Schmerzen (n=16), bei Epilepsie (n=1), bei Fibromyalgie (n=1), bei neurologischen Erkrankungen (n=1), bei palliativen Erkrankungen (n=1), gegen Spastik (n=1) und 4 %, (n=8) das THC20 mg/ml:CBD20 mg/ml bei Anorexie (n=1), gegen chronische Schmerzen (n=5), bei neurologischen Erkrankungen (n=1), bei Palliative Care (n=1)).

Neben der Cannabismedikation wurde eine unterschiedliche Menge an Komedikation eingenommen: unter zwei in 16 % (n=32), drei bis fünf weitere Medikamente in 54,5 % (n=109), sechs bis neun in 20% (n=40) und über zehn in 8,5 % (n=17) der Kohorte.

Wie bereits erwähnt erfolgt die Behandlung in einem individuellen Dosierungsschema mit anfänglich langsamer, gewichtsadaptierter Dosierungstitration.

Die mediane einzelne Initialdosis THC lag bei 2,5 mg (Minimum = 1,25 mg, Maximum = 2,5 mg). Die mediane einzelne Maximaldosis THC betrug 5 mg (Minimum = 1.25, Maximum = 30 mg) und die mediane Tagesdosis betrug 15 mg (Minimum = 2,5 mg, Maximum = 90 mg).

Die bisherige Behandlungsdauer wurde in der ambulanten Dokumentation bei lediglich 38 % (N=76) angegeben, wobei der Median 345 Tage (Minimum = 5, Maximum = 1800) betrug. 2 % (N=4) der ambulant behandelten Patienten verstarben infolge ihrer terminalen Grunderkrankung.

Die Cannabistherapie brachen 4,5 % (N=9) der ambulant behandelten Patienten ab, zwei aufgrund von unerwünschten Begleitsymptomen und sieben wegen fehlendem Wirkerfolg.

Nebenwirkungen traten insgesamt in 10 % (n=20) der ambulanten Patienten auf. Alle Nebenwirkungen waren als leicht einzustufen. Es wurden eine oder mehrere der folgenden Symptome beklagt: Agitiertheit (n=1), Bauchkrämpfe mit Diarrhoe (n=2), Benommenheit oder verminderte Orientierung (n=4), Gangunsicherheit (n=1), Mundtrockenheit (n=1), Müdigkeit (n=6), Nausea/Erbrechen (n=3), Obstipation (n=1), Schwindel (n=5), Schwitzneigung (n=1). Ein Zusammenhang zwischen der Länge der Einnahme und neu aufgetretenen unerwünschten Symptomen war nicht nachweisbar (*exakter Mann-Whitney-U-Test: U = 414.500, p = 0.574, n=76*). Wogegen eine Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und den Nebenwirkungen bestand (*exakter Mann-Whitney-U-Test: U = 2725.000, p = 0.021, n=200*). Tendenziell waren Patienten, die in ambulanter Behandlung waren und über Nebenwirkungen berichteten (Mdn = 68.50, Minimum = 20, Maximum = 87), älter als jene die keine Nebenwirkungen verspürten (Mdn = 56, Minimum = 4, Maximum = 95).

Eine Abhängigkeit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zur Primärindikation ($p = 0.476$) konnte nicht nachvollzogen werden, ebenso nicht zur Polymedikation ($p = 0.679$), noch zur maximalen Einzel- und Tagesdosis (*all ps* > 0.533) und auch nicht zu potenziellen Kontraindikationen (*Chi Quadrat = 3.200, p = 0.083*). Weiterhin bestätigte sich keine Korrelation der Applikationsform zu Nebenwirkungen ($p = 1.0$) oder zur Auswahl des Cannabisarzneimittel (*all ps* > 0.120).

Primär war das Ziel, im Schmerzkontext für alle behandelten Patienten eine Symptomlinderung des vorrangig belasteten Symptoms einhergehend mit einer Schmerzreduktion zu erreichen. Dies gelang nicht durchweg allen Primärindikationen gleich. *Tabelle 3* weist Tendenzunterschiede auf.

Der entwickelte *HCal Score* soll verdeutlichen, inwiefern die Cannabistherapie erfolgreich auf möglichst viele Kategorien der Schmerzempfindung abzielt. Insgesamt ergab dieser einen Mittelwert von 4.5 (SD = 2.4, Median = 5, Minimum = -1, Maximum = 8). Bestmöglich gelang darüber hinaus eine Reduktion der Komedikation, was in *Tabelle 3* und *Abbildung 10* festgehalten ist.

Tabelle 3 Wirkung bei ambulant betreuten Patienten

Primärindikation	HCI Score Mittelwert (SD)(Prozent %)	Wirkung im Primär Symptom (Prozent %)	Schmerz- reduktion (Prozent %)	Opioid- reduktion (% der vorherig behandelten)	Antidepressi va-reduktion (% der vorherig behandelten)
Anorexie	4,14 (0.83)	3 (42.8)	5 (71.4)	0 (0)	1 (100)
Chronische Schmerzen	4.81 (0.24)	84 (78.5)	84 (78.5)	24 (32)	7 (25)
Epilepsie	4.69 (0.69)	9 (56.25)	10 (71.4)	0 (0)	1 (100)
Fibromyalgie	5.50 (0.67)	6 (100)	6 (100)	0 (0)	1 (50)
Neurologische Erkrankungen	5.00 (1.29)	4 (100)	1 (16.6)	1 (33.3)	0 (0)
Neuropsychiatri- sche Symptome	2.00 (0.78)	6 (75)	1 (12.5)	0 (0)	1 (50)
Palliative Care	4.03 (0.37)	32 (94.1)	28 (87.5)	6 (24)	2 (28.5)
Spastik	5.00 (0.55)	15 (83.3)	14 (82.3)	1 (20)	0 (0)

Um festzustellen, ob CBMs in verschiedenen Primärindikationen unterschiedliche Auswirkungen auf den Leidensdruck der Patienten haben, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt und die Ergebnisse in *Abbildung 10* dargestellt. Es zeigte sich, dass zentrale Tendenzunterschiede in verschiedenen Primärindikationen bestehen ($p = 0.047$). Anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (*Dunn-Bonferroni-Tests*) verdeutlichen, dass sich nur die Indikation neuropsychiatrische Erkrankungen signifikant von einigen anderen Gruppen unterschied. Genauere Vergleiche mit Angabe der Effektstärke (r) nach Cohen (1992): „neuropsychiatrische Erkrankungen“ und „chronische Schmerzen“ ($z = 3.004$, $p = 0.074$, $r = 0,27$; mittlerer Effekt), „neuropsychiatrische Erkrankungen“ und „Epilepsie“ ($z=2.569$, $p=0.286$, $r = 0.52$; starker Effekt), „neuropsychiatrische Erkrankungen“ und „Spastik“ ($z = -2.717$, $p = 0.184$, $r = 0.53$; starker Effekt) sowie „neuropsychiatrische Erkrankungen“ und „Fibromyalgie“ ($z = 2.445$, $p = 0.406$, $r = 0.65$; starker Effekt). Deshalb kann man annehmen, dass cannabisbasierte Medikamente lediglich in neuropsychiatrischen Erkrankungen erwähnenswert weniger gewünschte Wirkungen erzielen als in den anderen genannten Indikationen.

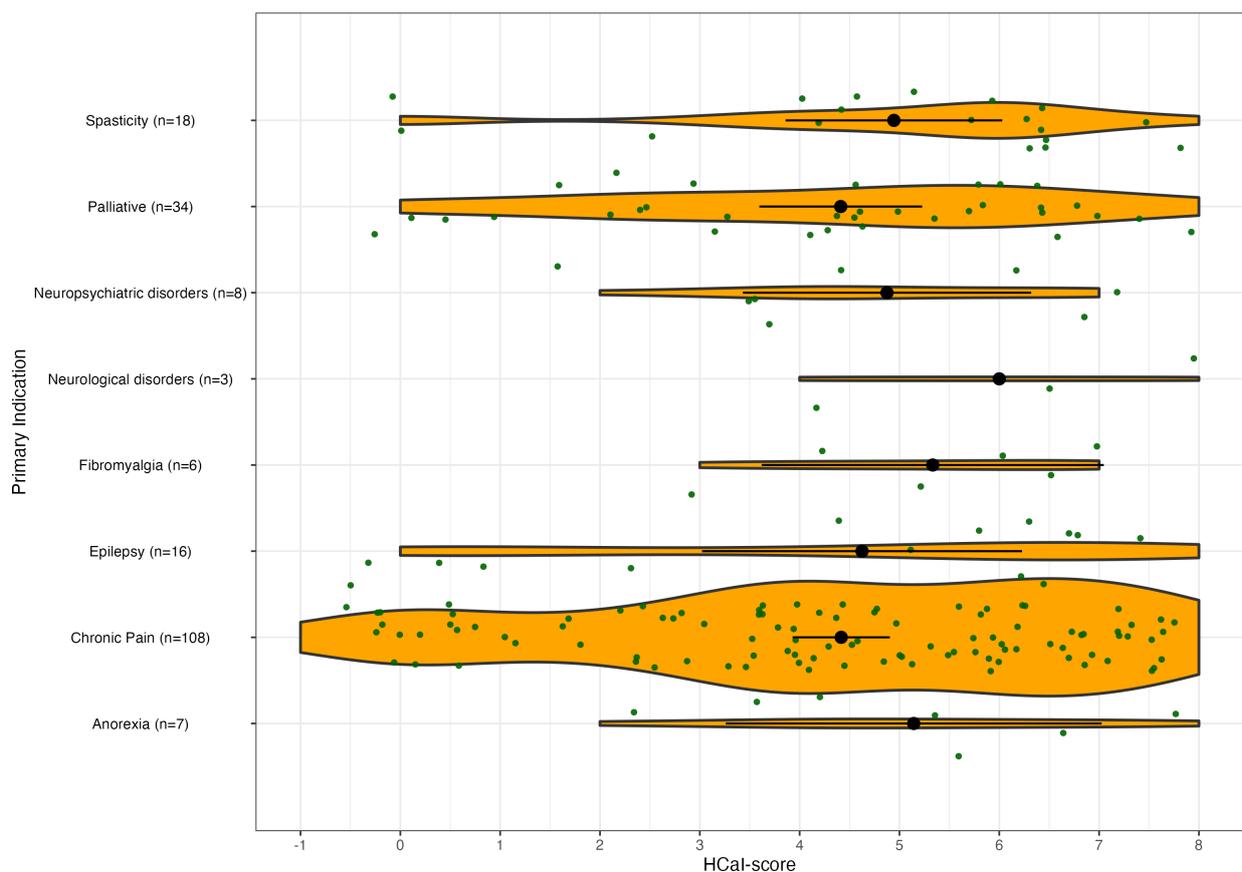


Abbildung 10 spezifizierte Wirksamkeit (via HCal-Score) von medizinischem Cannabis im outpatient Setting.

Um die Wirksamkeit der Cannabistherapie im Schmerzkontext näher zu betrachten, wurde ebenfalls der Kruskal-Wallis-Test auf die verschieden angegebenen Schmerzarten

angewandt. Die Nullhypothese einer identischen Verteilung des *HCal-Score* über die Kategorie der Schmerzarten (*nozizeptiv, neuropathisch, noziplastisch, gemischt*) konnte beibehalten werden ($p = 0.397$), was den Verdacht des gleichwirksamen Effekts unabhängig der Schmerzart stützt.

4.6 Stationäre Kohorte

Unter den Patienten der Kohorte in stationärer Betreuung waren 50,2 % (N=201) männliche und 49,8 % (N=199) weibliche im Alter von 1 bis 90 Jahren, mit einem Median von 66 Jahren. Mit eingeschlossen wurden innerhalb dieser Kohorte sechzehn (4 %) Patienten unter 18 Jahren und eine/r (0,3 %) mit Alkoholabusus sowie eine/r (0,3 %) mit Substanz-Abusus. Auch diese Patienten wurden strikter überwacht.

Die starke Abweichung der Normalverteilung bzgl. des Alters geht daraus hervor, dass auf der Palliativstation überwiegend Menschen in ihren letzten Lebenstagen/-Monaten hospitalisiert sind und andere Patienten zu beispielsweise Medikationseinstellungen oder -umstellungen, seltener aufgenommen werden. Dies erklärt auch die deutlichen Unterschiede der Gruppengröße der Primärindikationen.

Der Median der Einnahmedauer der Cannabismedikation ergab 10 Tage (Minimum = 1, Maximum = 1800). Dies ist jedoch in Relation zur hohen Starberate von 78 % (N=312) aufgrund der Grunderkrankungen dieser Kohorte zu setzen.

Dem Großteil der stationären Patienten wurde ebenfalls das (THC-haltige) Präparat Dronabinol verabreicht (93,7 %, n=375). 4,5 % bekamen ein balanciertes Präparat verordnet (2,5 % (n= 10) das THC2.7 mg/ml:CBD2.5 mg/ml bei chronischen Schmerzen (n=2), in der Palliative Care (n=8); 0,75 % (n=3) THC10mg/ml:CBD10 mg/ml gegen chronische Schmerzen und 1,25 % (n=5) das THC20mg/ml:CBD20 mg/ml Cannabinoid bei chronischen Schmerzen (n=2), bei Epilepsie (n=1), bei Neuropsychiatrischen Symptomen (n=1), in der Palliative Care (n=1)). Cannabisblüten nahmen sieben Patienten im stationären Setting ein ((1,75 %) gegen chronische Schmerzen (n=1) und in der Palliative Care (n=6)).

Die mediane Initialdosis THC der hospitalisierten Patienten lag ebenso bei 2.5 mg (Minimum = 1.25 mg, Maximum = 2.5mg). Die mediane einzelne Maximaldosis THC war 5 mg (Minimum = 1.25, Maximum = 30 mg) und die mediane Tagesdosis betrug ebenfalls 15 mg (Minimum = 2.5 mg, Maximum = 90 mg).

Im stationären Setting konnte das gegebene Cannabisarzneimittel bei 88,7 % (n=306) eine Linderung palliativer Symptome erreichen, in 100 % (n=7) bei Anorexie, in 89,3 % (n=25) gegen chronische Schmerzen, in 100 % (n=5) bei Epilepsie, in 100 % (n=6) bei neuropsychiatrischen Erkrankungen und Symptomen, in 100 % (n=5) bei Spastik, aber nicht in indizierter Parkinsonsymptomatik (n=1). Eine Übersicht geben *Abbildung 11* und *Tabelle 4*.

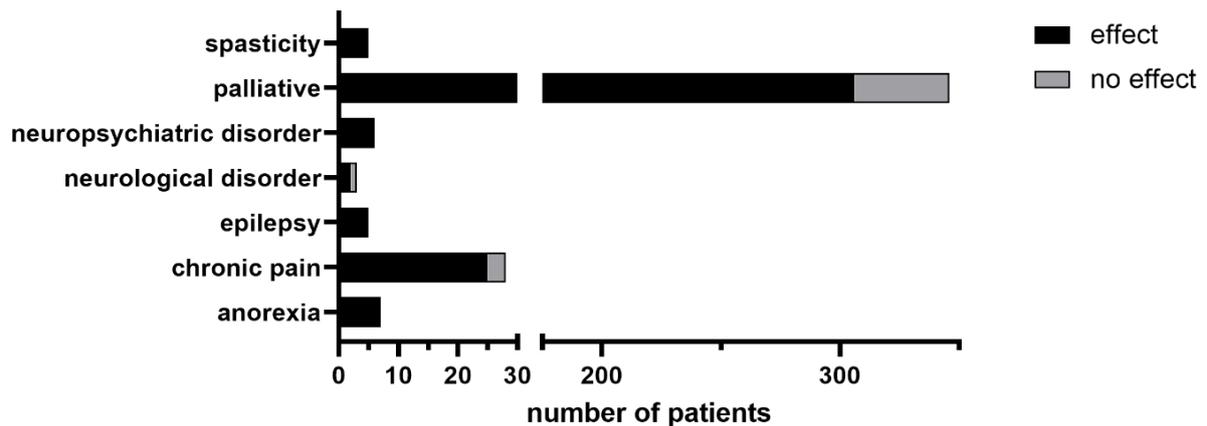


Abbildung 11 Wirkerfolg in der stationären Kohorte

Im stationären Kontext sahen wir davon ab, eine detaillierte Auswertung der spezifischen Wirkweise (*HCal Score*) des angewandten Cannabinoids vorzunehmen. Denn bei hospitalisierten Palliativpatienten ist sowohl durch Polymedikation, häufige Dosierungswechsel, als auch durch andere gleichzeitig angewandte Therapieverfahren keine eindeutige Zuordnung der Kriterien auswertbar.

Jedoch wurden, unabhängig vom primären Symptom, unterschiedlich starke Auswirkungen auf eine erfolgreiche Schmerzreduktion erkannt. Signifikante Unterschiede bestätigte der Chi²-Test zwischen der Indikation und der angegebenen Reduktion des Schmerzes (*Chi-quadrat* = 15.956, *p* = 0.007, *n* = 400) Der Zusammenhang ist allerdings nicht sehr stark. (*CC* = 0.200, *p* = 0.007; *Cramers V* = 0.196, *p* = 0.007).

Die Komplexität palliativer Erkrankungen ließ häufig weder eine Opioid-Reduktion noch eine Reduzierung der Antidepressiva-Medikation zu. Dies ist aber in der Palliativsituation auch nicht das Therapieziel. Bemerkenswerterweise konnten trotzdem einige Patienten ihre Komedikation reduzieren.

Tabelle 4 Wirkung bei hospitalisierten Patienten

Primärindikation	Wirkung im Primär Symptom (Prozent %)	Schmerzreduktion (Prozent %)	Opioidreduktion (% der vorherig behandelten)	Antidepressiva-reduktion (% der vorherig behandelten)
Anorexie	5 (71.4)	6 (85.7)	2 (40)	0 (0)
Chronische Schmerzen	22 (78.6)	22 (78.6)	5 (20.8)	0 (0)
Epilepsie	3 (60)	5 (100)	1 (25)	0 (0)
Neurologische Erkrankungen	2 (66.7)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)
Neuropsychiatrische Symptome	6 (100)	4 (66.7)	1 (16.6)	1 (16.6)
Palliative Care	306 (88.4)	190 (54.9)	4 (1.24)	10 (6.4)
Spastik	5 (100)	5 (100)	2 (100)	0 (0)

6,8 % (n=27) der Patienten in stationärer Behandlung brachen die Therapie ab. Sieben (25 %) wegen beklagter Nebenwirkungen und zwanzig (74 %) aufgrund ausbleibender Wirkung.

Die angegebenen unerwünschten Begleitsymptome waren Bauchschmerzen (n=1), unangenehmer Geschmack (n=2), Müdigkeit (n=4), Mundtrockenheit (n=1), Schwindel (n=2), Übelkeit (n=3), akute Verwirrtheit (n=1).

Im stationären Setting war keine Relation von aufgetretenen Nebenwirkungen zum Alter nachweisbar (*exakter Mann-Whitney-U-Test: $U = 1948.500$, $p = 0.076$, $n=400$), ebenso wenig wie zur Einnahmedauer noch zur Polymedikation (*all $ps > 0.15$*). Darüber hinaus waren unerwünschte Ereignisse unabhängig von der angewendeten Primärindikation ($p = 0.112$) und der maximal angewendeten Einzel- und Tagesdosis (*all $ps > 0.194$*) sowie der Applikationsform ($p = 0.328$). Es bestand auch kein Zusammenhang zu potenziellen Kontraindikationen ($p = 0.481$) oder zum gewählten Cannabispräparat (*all $ps > 0.117$*).*

Die größtenteils schwerwiegenden Erkrankungen der untersuchten Patienten erfordern komplexe Medikamentenpläne mit zahlreichen Arzneimitteln, weshalb 60 % (n=240) der Kohorte mit mehr als zehn Präparaten behandelt wurde, 29,8 % (n=119) mit sechs bis neun, 10,3 % (n=41) mit drei bis fünf und 0,3 % (n=1) mit nur einem Weiteren.

5. Diskussion

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die Auswirkungen von Cannabisarzneimitteln in dieser Stichprobengröße mit diversifizierten Erkrankungen, sowohl im stationären als auch im ambulanten, universitären Krankenhaus-Setting bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen mit einer detaillierten Analyse quantifiziert.

Die behandelten Patienten waren mehrheitlich älter und wurden aufgrund von chronischen Schmerzen und/oder Palliative Care-Situationen in der Kombination mit weiteren Symptomen und massiv eingeschränkter Lebensqualität behandelt.

Neben den bisher in Deutschland zugelassenen Indikationen der CBMs bei Nausea/Emesis unter Chemotherapie und Spastik bei Multipler Sklerose zeigen die Ergebnisse gute Evidenz für die Wirksamkeit im Schmerz- und Palliativ Management.

Aus dieser praxisnahen Studie geht erstens hervor, dass eine Symptomlinderung (für mindestens 2 der angegebenen Symptome) bei insgesamt 89,7 % der Patienten erzielt wurde. Zudem bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug zur Schmerzursache und Schmerzart, was für den Einsatz von Cannabinoiden zur Behandlung von krebisbedingten und nicht-krebisbedingten Schmerzen spricht, ebenso wie bei neuropathischen, nozizeptiven, noziplastischen und gemischten Schmerzen. Weitere aktuelle Studien wie von Nimalan et al. bestätigen die nebenwirkungsarme, vielseitig indizierte Cannabistherapie im gleichen Kontext (Herbert & Hardy, 2021; Nimalan et al., 2022).

Die meisten randomisierten kontrollierten Studien liefern bisher keine schlüssigen Ergebnisse zur Cannabisarzneimittel Therapie; mehrere ziehen das Resümee eines gewissen Nutzens von CBMs zur Schmerzlinderung, hauptsächlich exklusiv bezogen auf neuropathische Schmerzen (Aviram & Samuelly-Leichtag, 2017; Rapin et al., 2021).

Zum Zweiten lässt sich sagen, dass bei allen betrachteten Primärsymptomen eine hohe Erfolgsquote erreicht wurde, wobei es Unterschiede gab.

Die Indikation von Cannabisarzneimitteln gezielt zur Linderung neuropsychiatrischer Symptome und Erkrankungen sowie die mögliche Schmerzreduktion dieser Patienten ist als eindeutig weniger wirksam abzugrenzen. Diese Indikation ist bereits in der Literatur umstritten (Bonaccorso et al., 2019). Die vorliegende Erhebung bestätigt eine weniger starke Symptomlinderung, angegeben durch einen niedrigeren HCal-Score. Dies erklärt ebenso die geringe Quote der möglichen Reduktion von Antidepressiva. Bei der Abfrage neuropsychiatrischer Symptome, im Kontext der Palliative Care oder anderer

Primärsymptomatik, konnten Patienten häufiger eine Verbesserung der QOL, der körperlichen und emotionalen Funktionsfähigkeit, verspüren. Dies könnte sowohl mit dem Schweregrad der Symptome als auch mit variierender subjektiver Wahrnehmung zusammenhängen.

Die aufgezeigten Unterschiede der Wirksamkeit bei den einzelnen Primärindikationen zwischen ambulanter und stationärer Behandlung mit Cannabisarzneimitteln mögen an verschiedenen Faktoren hängen. Einerseits am Schweregrad der Symptome, die unter anderem auch eine stationäre Aufnahme rechtfertigten. Andererseits an der gegebenen Maximaldosis und wahrscheinlich auch an der Patienten-Compliance, die während der Hospitalisierung strenger überwacht werden kann.

Unterschiede konnten wir zwischen den beiden Kohorten-Gruppen feststellen, die Cannabinoide ausschließlich aufgrund von Anorexie indiziert bekamen und der Gruppe die CBMs zur Behandlung palliativer Erkrankungen und Symptome einnahmen.

Im stationären Setting werden häufig Menschen in ihren letzten Lebenstagen, und in mitunter sehr kachektischem, schlechtem Zustand versorgt. Diese empfinden schon geringe Verbesserungen der Emesis und Appetitanregung als einen spürbaren Unterschied. Außerdem stehen ihnen geregelte Mahlzeiten und Wunschkost zur Verfügung, was im häuslichen Umfeld nicht immer gewährleistet ist sowie eine umfassende Pflege und Alternativtherapien, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Das Schmerzmanagement palliativ kranker Menschen stellt weltweit eine komplexe Herausforderung dar. Das WHO-Stufenschema zur (Tumor-) Schmerztherapie wird meist vollständig ausgeschöpft und reicht trotzdem häufig nicht zur Schmerzkompensation aus. Unsere Ergebnisse zeigen, vor allem im ambulanten Setting, bei den Palliativpatienten eine deutliche und dauerhafte Symptomlinderung und Schmerzreduktion durch Cannabisarzneimittel-Kombinationstherapien. Bei den Tumor-Patienten bestätigen wir die Ergebnisse ähnlich konzipierter Studien (Anderson et al., 2019; Bar-Lev Schleider et al., 2018). Eine Reduktion von Opioiden stand nicht im Vordergrund dieser Untersuchung und ist sicher im Palliativ-Kontext ethisch kritisch abzuwägen. Dennoch geben die Resultate Hinweise darauf, dass eine Ergänzungs- bzw. Alternativtherapie mit Cannabispräparaten zufriedenstellende Symptomlinderungen ergibt. Dies vor allem bei Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom, bei Spastik (unabhängig von der Ätiologie), Fibromyalgiesyndrom und neurologischen Erkrankungen.

Somit ergibt sich für uns die Forderung nach einer Nutzen-Risiko-Evaluation der bisherigen Therapie mit Opioiden in diesen Patientengruppen. Diese Überlegung wird in der Literatur ebenfalls debattiert und teilweise gestützt (Maharajan et al., 2020; Mercurio et al., 2019;

Plancarte-Sánchez et al., 2019). Eine aktuelle randomisierte, pragmatisch, kontrollierte Einzelblindstudie über die Wirkung von Cannabis in Verbindung mit einem verhaltenstherapeutischen Schmerzmanagement und dem tendenziellen Ausschleichen der Therapie mit Opioiden, untersucht die Reduzierung der Schmerzintensität und Schmerzinterferenz in CNCP bei Patienten für vierundzwanzig Wochen (Jashinski et al., 2022). Ergebnisse legen jedoch noch nicht vor.

Unsere Einschätzung zur vielversprechenden Anwendung von Cannabinoiden als wirksame Arzneimittelklasse bei Fibromyalgiesyndrom teilt auch Bourke et al., welche bisher erfolglose Therapieoptionen der standardisierten Schmerztherapie ablösen könnte (Bourke et al., 2022).

Die oben beschriebene Komplexität des Endocannabinoid-Systems erbringt den Vorteil, dass verschiedene Ansatzpunkte der Cannabismedikation, wie beispielsweise die Anxiolyse, zur Verbesserung der Schmerzwahrnehmung beitragen (Rapin et al., 2021).

Durch die große örtliche Streuung, insbesondere in unserem ambulanten Patientenkontext, mit teils unterschiedlicher Behandlungsdauer vor Ort, ließ sich retrospektiv die Einnahmedauer des Cannabis-Medikaments nicht vollständig erheben. Dennoch können wir für 38 % der ambulant behandelten Patienten die Aussage treffen, dass über einen Einnahmezeitraum von 11,5 Monaten ein erfolgreicher Wirkeffekt bestehen bleibt. Außerdem steht die Einnahmedauer nicht in Relation zu aufgetretenen Nebenwirkungen. Gleichermaßen gilt die unbedenkliche Einnahme im stationären Setting für einen Median von zehn Tagen.

Der Ansatz unseres Krankenhauses ist es sowohl den Spagat zwischen dem Interesse unserer Patienten und deren Familien an cannabisbasierter Medizin als auch die vorhandenen Unsicherheiten bei der Anwendung eines „Suchtmittels“ anzuerkennen. Wir möchten die Transparenz über die Wirksamkeit und Sicherheit sowie die möglichen Wechselwirkungen gewährleisten. Unser Hauptziel ist aber vor allem ein möglichst breites Spektrum der Symptome der Patienten zu lindern.

Unsere Ergebnisse bezüglich der aufgetretenen, als leicht einzustufenden, Nebenwirkungen zeigen Parallelen zu MacCallum et al. Diese Arbeitsgruppe setzte die kurzfristig aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ebenfalls in Bezug zur angewandten Dosis und Applikationsform (MacCallum, Caroline A. et al., 2021b; MacCallum, C. A. & Russo, 2018).

Die Behandlung in beiden Kohorten erfolgte aufgrund nicht miteinander vergleichbarer Diagnosen und Indikationen individuell. Dabei konnte auch kein einheitliches standardisiertes Dosierungsschema eingesetzt werden.

Prinzipiell begannen wir die Therapie so niedrig wie möglich, gewichtsadaptiert und titrierten so langsam wie möglich auf, um Nebenwirkungen, wie sie von unvergleichbar hohen Dosierungen aus dem Freizeitkonsum bekannt sind, zu vermeiden.

Hinzu kommt die unterschiedliche Schmerz-Toleranzschwelle eines jeden Individuums, sodass, ebenso wie bei der Verordnung und Verabreichung von Opioiden, CBM-Dosierungsschemata langsam zu einer angemessenen Schmerzlinderung führen.

Studien zu standardisierten Dosierungsempfehlungen der Cannabismedikation sind rar und der Mangel an ausreichend aussagekräftigen randomisierten kontrollierten Studien ist hoch. Eine Diskrepanz besteht daher zwischen den in RCTs verwendeten Dosierungen zu den angewandten Dosierungen in der täglichen Praxis. Bei dem, am längsten auf dem deutschen Markt erhältlichen, Präparat Dronabinol verfügen unsere behandelnden Ärzte über die meiste Erfahrung und Expertise. Die in unserer Klinik verwendete Mediane Tagesdosis THC (15 mg, ambulant und stationär) liegt nah an anderen Beobachtungsstudien (Gulbransen et al., 2020; Rapin et al., 2021) und entspricht auch einer randomisierten Studie aus den USA (Zylla et al., 2021). Da unerwünschte Wirkungen von CBMs sich in erster Linie auf THC beziehen ist das empfohlene Tages-Limit der Literatur auf 30mg/Tag (MacCallum, C. A. & Russo, 2018) beziehungsweise 40mg/Tag (Bhaskar et al., 2021) zu begrenzen. CBD gilt im Allgemeinen als besser verträglich und ist im Gegensatz zu THC weniger psychogen wirksam, kann deshalb gemäß der Literatur wesentlich höhere Dosen erfordern, zwischen 200 bis 1400mg/Tag (Dos Santos et al., 2020).

Ein sinnvolles Vorgehen zudem Kliniker ermutigt werden sollten ist, medizinisches Cannabis auf die von jedem Patienten gewünschte Wirkung zu titrieren, dabei den genannten Rahmen einzuhalten, und hingegen nicht auf eine bestimmte CBD- oder THC-Dosis abzielen. Die tägliche Gesamtdosis kann auf zwei bis vier Verabreichungen aufgeteilt werden.

Limitationen

Einschränkungen im Forschungsalltag, insbesondere bei retrospektiven Studien, sind zu erwarten. Essenziell begrenzt ist die Interpretation unserer Ergebnisse durch eine fehlende Kontrollgruppe, wodurch kein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen der Cannabinoid-haltigen Behandlung und der Symptomverbesserung hergestellt werden kann.

Daneben wird ein großer Teil unserer Kohorte mittels Polypharmazie therapiert, welche während der überwachten CBM-Therapie nicht konstant unverändert in der Zusammensetzung und Dosierung blieb.

Der Gesundheitszustand der Patienten war häufig kritisch, insbesondere in der Palliativgruppe, weshalb eine Polymedikation (> 5) oft unabdingbar war. Die meisten Patienten der Palliative Care-Gruppe weisen mehrere schwere Symptome auf, die nicht durch eine CBM Therapie allein vollständig gelindert werden können.

So kann die hier vorgestellte Analyse auf die Ermittlung der Behandlungsergebnisse für solche Patienten nur beschränkt eingehen. Inwiefern andere parallel angewandte Therapien, wie Psychotherapie, musik- und tiergestützte Therapien im Gesamtkontext mit dem verabreichten Cannabispräparat eine Rolle spielen, ist nicht bekannt.

Es gilt jedoch zu betonen, dass besonders im ambulanten Setting, aufgrund von unzureichender Wirkung der bereits eingenommenen Pharmazeutika, das Cannabismedikament überhaupt erst mit genutzt wurde.

Zum Dritten ist eine potenzielle Selektionsverzerrung gegeben, die sich aus den Größenunterschieden der einzelnen Primärindikationsgruppen ergibt.

Eine weitere wichtige Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Erhebung retrospektiv durch Sichten der Patienten-Akten stattgefunden hat und wahrscheinlich zusätzliche Störfaktoren im zur Verfügung stehenden Datenmaterial nur unzureichend aufgezeichnet waren oder ganz fehlten.

Die verwendete subjektive Selbsteinschätzung des Therapieerfolges könnte auch durch eine positive Erwartung der Patienten an ihre Therapie verzerrt sein, weshalb ein möglicher Placebo-Effekt einzubeziehen ist.

Die Ergebnisse bilden nur eine Aussage über die angewandten Medikamente Dronabinol und Cannabidiol sowie das Fertigarzneimittel Sativex®, die im Vergleich zu den übrigen Produkten deutlich länger auf dem deutschen Markt verfügbar sind und deshalb häufiger in der Studie verordnet wurden.

Jede Verzerrung schränkt eine Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ein. Dies ist jedoch bei internationaler medizinischer Cannabisbehandlung keine Seltenheit und so sollten die beobachteten Ergebnisse nicht als unerheblich gelten dürfen.

6. Ausblick zukünftiger Forschung

Das vielversprechende Potential der Arzneimittelklasse Cannabinoide als Behandlungsoption bei diversen Krankheitsbildern, findet bis heute keinen Einstieg in nationale oder internationale Leitlinien.

Unsere Ergebnisse geben Hinweise, dass eine frühere Nutzung von Cannabinoiden zur Schmerzeinstellung im Schmerz- und Palliativmanagement sinnvoll sein könnte. Hieraus ergibt sich ein Forschungsansatz, ob sich der Gebrauch von Opioiden vermindern, zumindest aber hinauszögern, lässt und sich so die damit verbundenen Nebenwirkungen reduzieren lassen.

Unter Berücksichtigung ethischer Aspekte benötigt es randomisierte kontrollierte Studien von hoher Qualität, die die alleinige Wirksamkeit von medizinischen Cannabispräparaten untersuchen. Hierbei sind Aussagen zum Therapieerfolg sowie eindeutige Vergleiche zu bisher unzufriedenstellenden Standardtherapieverfahren zu fordern.

In der Literatur finden sich nur spärliche Daten zum zeitlichen Wirkeinsatz der CBMs, weshalb eine prospektive Untersuchung dazu wünschenswert wäre. Eine große Hilfe in der Studierhebung wären einfach zu bedienende Apps und zentrale Register. So könnten die Patienten einfacher und unabhängiger von Konsultationen im Krankenhaussetting an den Studien teilnehmen. Die Aufzeichnung und Auswertung der Daten könnten in kürzerer Zeit und großflächiger erfolgen.

Aktuell wird intensiv daran geforscht, Arzneimittel zu entwickeln, die als therapeutische Ziele sowohl Cannabinoid-Rezeptoren aktivieren als auch diese inhibieren und somit als Antagonisten funktionieren. Hierbei ist es schwierig Wirkstoffe zu finden, die selektiv nur auf bestimmte Gewebe abzielen und sich potenziell außerhalb der Blut-Hirn-Schranke befinden (Kaur et al., 2016). Weitere Forschungsfragen sind die Nutzung der therapeutischen Fähigkeiten der Medikamentengruppe an Nicht-Cannabinoid-Rezeptorzielen, die genaue zelluläre Lokalisation der Cannabinoid-Rezeptoren anzusprechen und die zeitlich abhängige Veränderung der Expression.

Die Säuren der Cannabinoide wurden bisher in der Forschung noch weniger beachtet. Die bisher gemachten Erhebungen zeigen faszinierende pharmakologische Eigenschaften:

1. THCA (9-tetrahydrocannabinolsäure) wirkt nachweislich stark antiemetisch, hat entzündungshemmende Wirkungen durch Antagonismus des Tumornekrosefaktors-

alpha (TNF- α) und wurde als Agonist des PPAR- γ -Kernrezeptors mit neuroprotektiven Wirkungen und krampflösender Wirkung belegt.

2. CBDA (Cannabidiolic acid) wurde bei Nagetieren ebenfalls als starkes Mittel gegen Brechreiz und Angstzustände nachgewiesen.
3. Beide sauren Cannabinoide können einen Benefit bei Haut- und anderen Tumoren erbringen (MacCallum, C. A. & Russo, 2018).

In Entwicklung sind derzeit weitere anxiolytische Therapien auf Cannabinoid-Basis. Dies könnte durch direkte CB-Agonisten mit hoher Affinität durch FAAH-Inhibitoren oder durch Wirkungsweise der Cannabinoide am GPR55 erzielt werden (Busquets-Garcia et al., 2011; Shi et al., 2017).

Neben der bisher hauptsächlich untersuchten symptomlindernden Wirkung werden Cannabisprodukte aktuell auch auf potenziell krebsbekämpfende Eigenschaften getestet. Beobachtungen zufolge gehen mit Krebserkrankungen Veränderungen des CB1- und CB2-Expressionsniveaus und/oder der Funktion einher (GARMPIS et al., 2022; Lakiotaki et al., 2015). Auch in der Immuntherapie spielen diese eine Rolle (Abu-Amna et al., 2021; Lowe et al., 2021). Zur Ausschöpfung des vollen Potentials der Cannabinoid-Therapie müssen jedoch verschiedene Strategien in vitro konsequent getestet werden.

Die Herausforderung besteht nun darin, die Grundlagenforschung auszuweiten und Untersuchungen über physiologische und pathophysiologische Rolle des Endocannabinoid-Systems fortzusetzen, um die besten Strategien zur Nutzung der Forschungsergebnisse in der Klinik zu ermitteln und umzusetzen. Das Verstehen der Pharmakologie der Endocannabinoide (bisher identifizierte und mögliche noch nicht charakterisierte) und Cannabinoid Rezeptoren im Zusammenspiel der exogenen und inversen Agonisten und Antagonisten muss ausgeweitet charakterisiert werden. Erst wenn die Wirkmechanismen vollständig aufgeklärt sind, lässt sich das vollständige therapeutische Potenzial erfolgreich nutzen.

Zunächst sind präklinische Studien an Labortieren nötig, in denen neuartige Cannabinoid-Interventionen, Referenz-Analgetika und bisher noch nicht ausreichend geprüfte Arzneimittel untersucht werden.

Im zweiten Schritt erfordert es die Validierung von Cannabis-Medikamenten in gut kontrollierten, leitungsfähigen randomisierten klinischen Studien. Ziel derer wird es sein, das Potential der therapeutischen Wirkungen auszuschöpfen und das Wohl der Patienten drastisch zu verbessern.

Die Limitationen unserer Studie, dargestellt in der Folge der erzielten Ergebnisse, sollten mit einer weiteren detaillierten Analyse bearbeitet werden. Dabei konzentriert sich die Fragestellung auf den Wirkungseintritt der Cannabis Arzneimittel, den Zeitpunkt der potenziell auftretenden Nebenwirkungen und die genaue Charakterisierung der psychotropen Wirkung. Eine Präzisierung der bisherigen Daten und Fakten zum Sicherheitsprofil der aufstrebenden Medikamentenklasse der Cannabinoide ist so zu erwarten.

Literaturverzeichnis

- Abrams, D. I. (2022). Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integrative Cancer Therapies*, 21, 15347354221081772. doi:10.1177/15347354221081772
- Abu-Amna, M., Salti, T., Khoury, M., Cohen, I., & Bar-Sela, G. (2021). Medical Cannabis in Oncology: a Valuable Unappreciated Remedy or an Undesirable Risk? *Curr Treat Options Oncol*, 22(2), 16. doi:10.1007/s11864-020-00811-2
- Ahmed, W., & Katz, S. (2016). Therapeutic Use of Cannabis in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 12(11), 668-679.
- Aldrich, M. (1997). History of therapeutic cannabis. *Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana*, 35-55. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0041420280&partnerID=40&md5=78bc4368255ea10a96379a9cf32e3b69>
- Alexander, S. P., & Kendall, D. A. (2007). The complications of promiscuity: endocannabinoid action and metabolism. *British journal of pharmacology*, 152(5), 602-623. doi:10.1038/sj.bjp.0707456
- Alves, P., Amaral, C., Teixeira, N., & Correia-da-Silva, G. (2020). Cannabis sativa: Much more beyond Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research*, 157, 104822. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104822>
- American Psychiatric Association. (2013). DSM 5 diagnostic and statistical manual of mental disorders. In *DSM 5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (pp. 947 p.-947 p.).
- Ananth, P., Reed-Weston, A., & Wolfe, J. (2018). Medical marijuana in pediatric oncology: A review of the evidence and implications for practice. *Pediatric Blood & Cancer*, 65(2), e26826. doi:<https://doi.org/10.1002/pbc.26826>
- Anderson, S. P., Zylla, D. M., McGriff, D. M., & Arneson, T. J. (2019). Impact of Medical Cannabis on Patient-Reported Symptoms for Patients With Cancer Enrolled in Minnesota's Medical Cannabis Program. *J Oncol Pract*, 15(4), e338-e345. doi:10.1200/jop.18.00562
- Antoniou, T., Bodkin, J., & Ho, J. M. W. (2020). Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 192(9), E206-E206. doi:10.1503/cmaj.191097
- Aran, A., & Cayam-Rand, D. (2020). Medical Cannabis in Children. *Rambam Maimonides medical journal*, 11(1), e0003. doi:10.5041/RMMJ.10386
- Archie, S. R., & Cucullo, L. (2019). Harmful Effects of Smoking Cannabis: A Cerebrovascular and Neurological Perspective. *Front Pharmacol*, 10, 1481. doi:10.3389/fphar.2019.01481
- Atwood, B. K., & Mackie, K. (2010). CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 467-479. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x>
- Avila, C., Massick, S., Kaffenberger, B. H., Kwatra, S. G., & Bechtel, M. (2020). Cannabinoids for the treatment of chronic pruritus: A review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(5), 1205-1212. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.036>
- Aviram, J., & Samuelly-Leichtag, G. (2017). Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*, 20(6), E755-e796.
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman, V., Hilou, M., Lencovsky, O., Betzalel, O., . . . Novack, V. (2018). Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*, 49, 37-43. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.023
- Beedham, W., Sbai, M., Allison, I., Coary, R., & Shipway, D. (2020). Cannabinoids in the older person: a literature review. *Geriatrics*, 5(1), 2.

- Bertrand, K. A., Hanan, N. J., Honerkamp-Smith, G., Best, B. M., & Chambers, C. D. (2018). Marijuana use by breastfeeding mothers and cannabinoid concentrations in breast milk. *Pediatrics*, *142*(3).
- Bhaskar, A., Bell, A., Boivin, M., Briques, W., Brown, M., Clarke, H., . . . Moulin, D. E. (2021). Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res*, *3*(1), 22. doi:10.1186/s42238-021-00073-1
- Bisogno, T., Melck, D., Bobrov, M., Gretskeya, N. M., Bezuglov, V. V., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2000). N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J*, *351 Pt 3*(Pt 3), 817-824.
- Blake, A., Wan, B. A., Malek, L., DeAngelis, C., Diaz, P., Lao, N., . . . O'Hearn, S. (2017). A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med*, *6*(Suppl 2), S215-S222.
- Boehnke, K. F., Gagnier, J. J., Matallana, L., & Williams, D. A. (2021a). Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey. *The Journal of Pain*, *22*(5), 556-566. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.12.001>
- Boehnke, K. F., Gagnier, J. J., Matallana, L., & Williams, D. A. (2021b). Substituting Cannabidiol for Opioids and Pain Medications Among Individuals With Fibromyalgia: A Large Online Survey. *J Pain*, *22*(11), 1418-1428. doi:10.1016/j.jpain.2021.04.011
- Boehnke, K. F., Scott, J. R., Litinas, E., Sisley, S., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2020). High-Frequency Medical Cannabis Use Is Associated With Worse Pain Among Individuals With Chronic Pain. *J Pain*, *21*(5-6), 570-581. doi:10.1016/j.jpain.2019.09.006
- Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Zangani, C., Chiappini, S., & Schifano, F. (2019). Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology*, *74*, 282-298. doi:10.1016/j.neuro.2019.08.002
- Bond, M., Breivik, H., Jensen, T., Scholten, W., Soyannwo, O., & Treede, R. (2006). Neurological disorders: public health challenges. Switzerland: World Health Organization;. *Pain associated with neurological disorders*, 127-139.
- Bonica, J. J., & Hoffman, J. F. (1954). The Management of Pain with Special Emphasis on the Use of Analgesic Blocks in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Anesthesia & Analgesia*, *34*(5), 57-58.
- Bonomo, Y., Souza, J. D. S., Jackson, A., Crippa, J. A. S., & Solowij, N. (2018). Clinical issues in cannabis use. *British journal of clinical pharmacology*, *84*(11), 2495-2498. doi:10.1111/bcp.13703
- Borodovsky, J. T., Crosier, B. S., Lee, D. C., Sargent, J. D., & Budney, A. J. (2016). Smoking, vaping, eating: Is legalization impacting the way people use cannabis? *Int J Drug Policy*, *36*, 141-147. doi:10.1016/j.drugpo.2016.02.022
- Bouaboula, M., Poinot-Chazel, C., Bourrié, B., Canat, X., Calandra, B., Rinaldi-Carmona, M., . . . Casellas, P. (1995). Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J*, *312 (Pt 2)*(Pt 2), 637-641. doi:10.1042/bj3120637
- Bouquié, R., Deslandes, G., Mazaré, H., Cogné, M., Mahé, J., Grégoire, M., & Jolliet, P. (2018). Cannabis and anticancer drugs: societal usage and expected pharmacological interactions—a review. *Fundamental & clinical pharmacology*, *32*(5), 462-484.
- Bourke, S. L., Schlag, A. K., O'Sullivan, S. E., Nutt, D. J., & Finn, D. P. (2022). Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacol Ther*, *240*, 108216. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108216
- Bradford, A. C., & Bradford, W. D. (2016). Medical marijuana laws reduce prescription medication use in Medicare Part D. *Health Affairs*, *35*(7), 1230-1236.
- Breijyeh, Z., Jubeh, B., Bufo, S. A., Karaman, R., & Scranio, L. (2021). Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins*, *13*(2), 117. doi:10.3390/toxins13020117

- Bridgeman, M. B., & Abazia, D. T. (2017). Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P t*, 42(3), 180-188.
- Bridges, D., Rice, A. S., Egertová, M., Elphick, M. R., Winter, J., & Michael, G. J. (2003). Localisation of cannabinoid receptor 1 in rat dorsal root ganglion using in situ hybridisation and immunohistochemistry. *Neuroscience*, 119(3), 803-812. doi:10.1016/s0306-4522(03)00200-8
- Brown, A. J. (2007). Novel cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*, 152(5), 567-575. doi:10.1038/sj.bjp.0707481
- Busquets-Garcia, A., Puighermanal, E., Pastor, A., De La Torre, R., Maldonado, R., & Ozaita, A. (2011). Differential role of anandamide and 2-arachidonoylglycerol in memory and anxiety-like responses. *Biological psychiatry*, 70(5), 479-486.
- Campbell, C. T., Phillips, M. S., & Manasco, K. (2017). Cannabinoids in Pediatrics. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 22(3), 176-185. doi:10.5863/1551-6776-22.3.176
- Caraballo, R., Reyes, G., Demirdjian, G., Huaman, M., & Gutierrez, R. (2022). Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure*, 95, 56-63. doi:<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.01.001>
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto-dani, Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 76(1), 70-81. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.020
- Center to advance palliative care. (2022). No Title.
- Chung, M., Kim, H. K., & Abdi, S. (2020). Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 33(6), 825-831. doi:10.1097/aco.0000000000000934
- Cole, B. E. (2002). *Pain Management: Classifying, Understanding, and Treating Pain*.
- Cox, M. L., Haller, V. L., & Welch, S. P. (2007). Synergy between delta9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat. *Eur J Pharmacol*, 567(1-2), 125-130. doi:10.1016/j.ejphar.2007.04.010
- Crippa, J. A. S., Derenusson, G. N., Ferrari, T. B., Wichert-Ana, L., Duran, F. L., Martin-Santos, R., . . . Atakan, Z. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of psychopharmacology*, 25(1), 121-130.
- Currow, D. C., Abernethy, A. P., Fallon, M., & Portenoy, R. K. (2017). Repurposing Medications for Hospice/Palliative Care Symptom Control Is No Longer Sufficient: A Manifesto for Change. *Journal of Pain and Symptom Management*, 53(3), 533-539. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.10.358>
- Davies, L. E., Spiers, G., Kingston, A., Todd, A., Adamson, J., & Hanratty, B. (2020). Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(2), 181-187. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.022>
- De Gregorio, D., McLaughlin, R. J., Posa, L., Ochoa-Sanchez, R., Enns, J., Lopez-Canul, M., . . . Gobbi, G. (2019). Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *PAIN*, 160(1), 136-150. doi:10.1097/j.pain.0000000000001386
- Demuth, D. G., & Molleman, A. (2006). Cannabinoid signalling. *Life Sci*, 78(6), 549-563. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.055
- Devane, W. A., Dysarz, F. A., 3rd, Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*, 34(5), 605-613.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., . . . Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949. doi:10.1126/science.1470919
- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., . . . Friedman, D. (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), 791-802. doi:10.1111/epi.12631

- Di Marzo, V. (2008). Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 160, 1-24. doi:10.1007/112_0505
- Di Marzo, V., Bifulco, M., & De Petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*, 3(9), 771-784. doi:10.1038/nrd1495
- Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., & De Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*, 21(12), 521-528. doi:10.1016/s0166-2236(98)01283-1
- Dingermann, T. (2021). *Grundlagen der Pharmakologie von Cannabinoiden: Schmerzmed.* 2021;37(Suppl 1):8-13. doi: 10.1007/s00940-021-3139-9. Epub 2021 Jul 26.
- Doherty, M., Power, L., Attala, M., & Vadeboncoeur, C. (2020). Use of oral cannabis extracts in the pediatric palliative care setting: A retrospective chart review. *Palliative Medicine*, 34(3), 435-437. doi:10.1177/0269216320904315
- Dong, C., Chen, J., Harrington, A., Vinod, K. Y., Hegde, M. L., & Hegde, V. L. (2019). Cannabinoid exposure during pregnancy and its impact on immune function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(4), 729-743. doi:10.1007/s00018-018-2955-0
- Doohan, P. T., Oldfield, L. D., Arnold, J. C., & Anderson, L. L. (2021). Cannabinoid Interactions with Cytochrome P450 Drug Metabolism: a Full-Spectrum Characterization. *The AAPS Journal*, 23(4), 91. doi:10.1208/s12248-021-00616-7
- Dos Santos, R. G., Guimarães, F. S., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Rossi, G. N., Rocha, J. M., & Zuardi, A. W. (2020). Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 16(6), 517-526. doi:10.1080/17425255.2020.1754793
- Dudenredaktion. (2014). *Duden - Wörterbuch medizinischer Fachbegriffe: Das Standardwerk für Fachleute und Laien - Der aktuelle Stand der medizinischen Terminologie:* Bibliographisches Institut GmbH.
- Eadie, L., Lo, L. A., Christiansen, A., Brubacher, J. R., Barr, A. M., Panenka, W. J., & MacCallum, C. A. (2021). Duration of neurocognitive impairment with medical cannabis use: a scoping review. *Frontiers in psychiatry*, 286.
- Ebbert, J. O., Scharf, E. L., & Hurt, R. T. (2018). Medical Cannabis. *Mayo Clin Proc*, 93(12), 1842-1847. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.005
- Efron, D. (2021). Potential therapeutic uses of cannabinoids to treat behavioural problems in children and adolescents with developmental disorders. *Australian Journal for General Practitioners*, 50, 352-355. Retrieved from <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/june/uses-of-cannabinoids-to-treat-behavioural-problems>
- Famiglietti, A., Memoli, J. W., & Khaitan, P. G. (2021). Therapeutic Application of Cannabis in Medicine and Its Relevance to Thoracic Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 112(2), 665-671. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.08.105>
- Feingold, D., Brill, S., Goor-Aryeh, I., Delayahu, Y., & Lev-Ran, S. (2019). Medical marijuana dependence among chronic pain patients suffering from depression and anxiety. *Harefuah*, 158(7), 438-444.
- Feingold, D., Goor-Aryeh, I., Brill, S., Delayahu, Y., & Lev-Ran, S. (2017). Problematic use of prescription opioids and medicinal cannabis among patients suffering from chronic pain. *Pain medicine*, 18(2), 294-306.
- Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*, 158 Suppl 1(Suppl 1), S11-s18. doi:10.1097/j.pain.0000000000000775
- Finn, D. P., Haroutounian, S., Hohmann, A. G., Krane, E., Soliman, N., & Rice, A. S. C. (2021). Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *PAIN*, 162, S5-S25. doi:10.1097/j.pain.0000000000002268
- Finney, J. W., Humphreys, K., & Harris, A. H. (2015). What ecologic analyses cannot tell us about medical marijuana legalization and opioid pain medication mortality. *JAMA Internal Medicine*, 175(4), 655-656.
- Friedman, D., French, J. A., & Maccarrone, M. (2019). Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 18(5), 504-512. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30032-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30032-8)

- Friedman, D., & Sirven, J. I. (2017). Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy & Behavior, 70*, 298-301. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.033>
- Frost, E. A. (2014). Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 26*(1), 81-82.
- GARMPI, N., DAMASKOS, C., DIMITROULIS, D., GARMPI, A., DIAMANTIS, E., SARANTIS, P., . . . KOURAKLIS, G. (2022). Targeting the Endocannabinoid System: From the Need for New Therapies to the Development of a Promising Strategy. What About Pancreatic Cancer? *In Vivo, 36*(2), 543-555. doi:10.21873/invivo.12736
- Gaskin, D. J., & Richard, P. (2012). The economic costs of pain in the United States. *J Pain, 13*(8), 715-724. doi:10.1016/j.jpain.2012.03.009
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet, 392*(10159), 1789-1858. doi:10.1016/s0140-6736(18)32279-7
- Glass, Dragunow, & Faull. (2000). The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABAA receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience, 97*(3), 505-519.
- Glass, M., Faull, R. L. M., & Dragunow, M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience, 77*(2), 299-318. doi:[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00428-9)
- Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC public health, 11*, 770-770. doi:10.1186/1471-2458-11-770
- Golub, V., & Reddy, D. S. (2021). Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol, 1264*, 93-110. doi:10.1007/978-3-030-57369-0_7
- Gonsiorek, W., Lunn, C., Fan, X., Narula, S., Lundell, D., & Hipkin, R. W. (2000). Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide. *Mol Pharmacol, 57*(5), 1045-1050.
- Gottschling, S., Ayonrinde, O., Bhaskar, A., Blockman, M., D'Agnone, O., Schecter, D., . . . Cyr, C. (2020). Safety Considerations in Cannabinoid-Based Medicine. *International journal of general medicine, 13*, 1317-1333. doi:10.2147/IJGM.S275049
- Gould, J. (2015). The cannabis crop. *Nature, 525*(7570), 2-3.
- Graczyk, M., Łukowicz, M., & Dzierzanowski, T. (2021). Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry, 12*, 620073. doi:10.3389/fpsy.2021.620073
- Gray, R. A., & Whalley, B. J. (2020). The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord, 22*(S1), 10-15. doi:10.1684/epd.2020.1135
- Greger, J., Bates, V., Mechtler, L., & Gengo, F. (2020). A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. *J Clin Pharmacol, 60*(4), 432-438. doi:10.1002/jcph.1557
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet, 42*(4), 327-360. doi:10.2165/00003088-200342040-00003
- Grotenhermen F, M.-V. K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. 495–501.
- Gulbransen, G., Xu, W., & Arroll, B. (2020). Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open, 4*(1), bjgpopen20X101010. doi:10.3399/bjgpopen20X101010
- Häuser, W., Petzke, F., & Sommer, C. (2010). Comparative Efficacy and Harms of Duloxetine, Milnacipran, and Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of Pain, 11*(6), 505-521. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.01.002>
- Herbert, A., & Hardy, J. (2021). Medicinal cannabis use in palliative care. *Aust J Gen Pract, 50*(6), 363-368. doi:10.31128/ajgp-02-21-5831

- Hoch, E., Friemel, C., Schneider, M., Pogarell, O., Hasan, A., Preuss, U. W., & Ca, P. P. (2019). Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln: Ergebnisse der CaPRis-Studie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *62*(7), 825-829. doi:10.1007/s00103-019-02965-3
- Hohmann, A. G., & Herkenham, M. (1999). Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience*, *92*(4), 1171-1175. doi:10.1016/s0306-4522(99)00220-1
- Howlett, A. C. (1984). Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantadol compounds. *Life Sci*, *35*(17), 1803-1810. doi:10.1016/0024-3205(84)90278-9
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., . . . Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, *54*(2), 161-202. doi:10.1124/pr.54.2.161
- Huang, S. M., Bisogno, T., Trevisani, M., Al-Hayani, A., De Petrocellis, L., Fezza, F., . . . Chu, C. J. (2002). An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(12), 8400-8405.
- Huestis, M. A. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*, *4*(8), 1770-1804. doi:10.1002/cbdv.200790152
- Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., & Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current neuropharmacology*, *17*(10), 974-989. doi:10.2174/1570159X17666190603171901
- Hurd, Y. L., Manzoni, O. J., Pletnikov, M. V., Lee, F. S., Bhattacharyya, S., & Melis, M. (2019). Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J Neurosci*, *39*(42), 8250-8258. doi:10.1523/jneurosci.1165-19.2019
- Iannotti, F. A., Di Marzo, V., & Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in lipid research*, *62*, 107-128.
- Iffland, K., & Grotenhermen, F. (2017). An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and cannabinoid research*, *2*(1), 139-154. doi:10.1089/can.2016.0034
- International Association for the Study of Pain. (2022). Unrelieved pain is a major global healthcare problem.
- International Association for the Study of Pain | IASP. (2022). Retrieved from <https://www.iasp-pain.org/>
- Izzo, A. A., & Sharkey, K. A. (2010). Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther*, *126*(1), 21-38. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.12.005
- Jarvis, S., Rassmussen, S., & Winters, B. (2017). Role of the endocannabinoid system and medical cannabis. *The Journal for Nurse Practitioners*, *13*(8), 525-531.
- Jashinski, J., Grossman, E., Quaye, A., Cather, C., Potter, K., Schoenfeld, D. A., . . . Gilman, J. M. (2022). Randomised, pragmatic, waitlist controlled trial of cannabis added to prescription opioid support on opioid dose reduction and pain in adults with chronic non-cancer pain: study protocol. *BMJ Open*, *12*(6), e064457. doi:10.1136/bmjopen-2022-064457
- Johal, H., Devji, T., Chang, Y., Simone, J., Vannabouathong, C., & Bhandari, M. (2020). Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, *13*, 1179544120906461. doi:10.1177/1179544120906461
- Jonsson, K. O., Vandevoorde, S., Lambert, D. M., Tiger, G., & Fowler, C. J. (2001). Effects of homologues and analogues of palmitoylethanolamide upon the inactivation of the endocannabinoid anandamide. *Br J Pharmacol*, *133*(8), 1263-1275. doi:10.1038/sj.bjp.0704199
- Jordan, C. J., & Xi, Z. X. (2019). Progress in brain cannabinoid CB(2) receptor research: From genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, *98*, 208-220. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.026

- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*, 89(1), 309-380. doi:10.1152/physrev.00019.2008
- Kaur, R., Ambwani, S. R., & Singh, S. (2016). Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Curr Clin Pharmacol*, 11(2), 110-117. doi:10.2174/1574884711666160418105339
- Kuhlen, M., Hoell, J. I., Gagnon, G., Balzer, S., Oommen, P. T., Borkhardt, A., & Janßen, G. (2016). Effective treatment of spasticity using dronabinol in pediatric palliative care. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(6), 898-903. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.021>
- Kyriakou, I., Yarandi, N., & Polycarpou, E. (2021). Efficacy of cannabinoids against glioblastoma multiforme: A systematic review. *Phytomedicine*, 88, 153533. doi:10.1016/j.phymed.2021.153533
- Lakiotaki, E., Giaginis, C., Tolia, M., Alexandrou, P., Delladetsima, I., Giannopoulou, I., . . . Theocharis, S. (2015). Clinical Significance of Cannabinoid Receptors CB1 and CB2 Expression in Human Malignant and Benign Thyroid Lesions. *BioMed Research International*, 2015, 839403. doi:10.1155/2015/839403
- Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E., & Denovan-Wright, E. M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*, 172(20), 4790-4805. doi:10.1111/bph.13250
- Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., . . . Weinstock, A. (2019). Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*, 154, 13-20. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015
- Ley, W. (1843). Observations on the Cannabis indica, or Indian hemp. *Provincial Medical Journal and Retrospect of the Medical Sciences*, 5(129), 487.
- Lochte, B. C., Beletsky, A., Samuel, N. K., & Grant, I. (2017). The use of cannabis for headache disorders. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 61-71.
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J., & Ngwa, W. (2021). The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*, 22(17). doi:10.3390/ijms22179472
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological psychiatry*, 79(7), 516-525. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*, 84(11), 2477-2482. doi:10.1111/bcp.13710
- MacCallum, Lo, L. A., & Boivin, M. (2021a). Cannabinoid-Based Medicines: Patient Safety Considerations. In S. N. Narouze (Ed.), *Cannabinoids and Pain* (pp. 179-188). Cham: Springer International Publishing.
- MacCallum, C. A., Lo, L. A., & Boivin, M. (2021b). "Is medical cannabis safe for my patients?" A practical review of cannabis safety considerations. *European Journal of Internal Medicine*, 89, 10-18. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.002>
- MacCallum, C. A., & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*, 49, 12-19. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004
- Maccarrone, M. (2020). Missing Pieces to the Endocannabinoid Puzzle. *Trends in Molecular Medicine*, 26(3), 263-272. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.002>
- Maharajan, M. K., Yong, Y. J., Yip, H. Y., Woon, S. S., Yeap, K. M., Yap, K. Y., . . . Yap, K. X. (2020). Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? *J Anesth*, 34(1), 95-103. doi:10.1007/s00540-019-02680-y
- McAllister, S. D., Murase, R., Christian, R. T., Lau, D., Zielinski, A. J., Allison, J., . . . Desprez, P. Y. (2011). Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis. *Breast Cancer Res Treat*, 129(1), 37-47. doi:10.1007/s10549-010-1177-4
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., . . . et al. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut,

- that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*, 50(1), 83-90.
doi:10.1016/0006-2952(95)00109-d
- Meng, & Deshpande. (2020). Cannabinoids in chronic non-cancer pain medicine: moving from the bench to the bedside. *BJA Education*, 20(9), 305-311.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.05.002>
- Meng, H., Dai, T., Hanlon, J. G., Downar, J., Alibhai, S. M. H., & Clarke, H. (2020). Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 14(2), 87-93. doi:10.1097/spc.0000000000000493
- Mercurio, A., Aston, E. R., Claborn, K. R., Wayne, K., & Rosen, R. K. (2019). Marijuana as a Substitute for Prescription Medications: A Qualitative Study. *Subst Use Misuse*, 54(11), 1894-1902. doi:10.1080/10826084.2019.1618336
- Metts, J., Wright, S., Sundaram, J., & Hashemi, N. (2016). Medical marijuana: A treatment worth trying? *J Fam Pract*, 65(3), 178-185.
- Millar, S. A., Stone, N. L., Bellman, Z. D., Yates, A. S., England, T. J., & O'Sullivan, S. E. (2019). A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*, 85(9), 1888-1900. doi:10.1111/bcp.14038
- Moore, R. A., Fisher, E., Finn, D. P., Finnerup, N. B., Gilron, I., Haroutounian, S., . . . Eccleston, C. (2021). Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *PAIN*, 162, S67-S79.
doi:10.1097/j.pain.0000000000001941
- Müller-Vahl, K. R. (2020). Behandlung des Tourette-Syndroms mit cannabisbasierten Medikamenten. *Nervenheilkunde*, 39(05), 314-319.
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65. doi:10.1038/365061a0
- Narouze, S., MacCallum, C. (2021). Cannabinoids and Pain | SpringerLink. 1. Retrieved from <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-69186-8#about>
- National Academies of Sciences, E., Medicine. (2017). Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*, 85-137.
- Nielsen, S., Germanos, R., Weier, M., Pollard, J., Degenhardt, L., Hall, W., . . . Farrell, M. (2018). The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 18(2), 8.
doi:10.1007/s11910-018-0814-x
- Nimalan, D., Kawka, M., Erridge, S., Ergisi, M., Harris, M., Salazar, O., . . . Sodergren, M. H. (2022). UK Medical Cannabis Registry palliative care patients cohort: initial experience and outcomes. *Journal of Cannabis Research*, 4(1), 3.
doi:10.1186/s42238-021-00114-9
- O'Brien, K., & Blair, P. (2021). *Medicinal Cannabis and CBD in Mental Healthcare*: Springer.
- O'Sullivan, S. E. (2007). Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol*, 152(5), 576-582.
doi:10.1038/sj.bjp.0707423
- Ohlsson, A., Lindgren, J. E., Andersson, S., Agurell, S., Gillespie, H., & Hollister, L. E. (1986). Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomedical & environmental mass spectrometry*, 13(2), 77-83.
- Ohno-Shosaku, T., & Kano, M. (2014). Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol*, 29, 1-8. doi:10.1016/j.conb.2014.03.017
- Oláh, A., Szekanecz, Z., & Bíró, T. (2017). Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System: "High"-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges. *Front Immunol*, 8, 1487. doi:10.3389/fimmu.2017.01487
- Pacher, P., Bátkai, S., & Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 58(3), 389-462. doi:10.1124/pr.58.3.2

- Palliative Care | American Cancer Society. (2022). Retrieved from <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/palliative-care.html>
- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int*, 2018, 1691428. doi:10.1155/2018/1691428
- Pertwee, Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P., Di Marzo, V., Elphick, M. R., . . . Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*, 62(4), 588-631. doi:10.1124/pr.110.003004
- Pertwee, R. G. (2005). Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*(168), 1-51. doi:10.1007/3-540-26573-2_1
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1(Suppl 1), S163-S171. doi:10.1038/sj.bjp.0706406
- Perucca, E. (2017). Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *Journal of epilepsy research*, 7(2), 61-76. doi:10.14581/jer.17012
- Petrocellis, L. D., Cascio, M. G., & Marzo, V. D. (2004). The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *British Journal of Pharmacology*, 141(5), 765-774. doi:<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705666>
- Pisani, S., McGoohan, K., Velayudhan, L., & Bhattacharyya, S. (2021). Safety and Tolerability of Natural and Synthetic Cannabinoids in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Open-Label Trials and Observational Studies. *Drugs & Aging*, 38(10), 887-910. doi:10.1007/s40266-021-00882-2
- Pisanti, S., & Bifulco, M. (2019). Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*, 234(6), 8342-8351. doi:10.1002/jcp.27725
- Plancarte-Sánchez, R., Mansilla-Olivares, A., De Los Reyes-Pacheco, V. A., & Meneses-González, F. (2019). Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gac Med Mex*, 155(3), 307-318. doi:10.24875/gmm.18004928
- Portenoy, R. K., Ganae-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., . . . Fallon, M. T. (2012). Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *The Journal of Pain*, 13(5), 438-449. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.003>
- Porter, B. E., & Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 29(3), 574-577.
- Radwan, M. M., ElSohly, M. A., El-Alfy, A. T., Ahmed, S. A., Slade, D., Husni, A. S., . . . Cutler, S. J. (2015). Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *Journal of natural products*, 78(6), 1271-1276.
- Rapin, L., Gamaoun, R., El Hage, C., Arboleda, M. F., & Prosk, E. (2021). Cannabidiol use and effectiveness: real-world evidence from a Canadian medical cannabis clinic. *Journal of Cannabis Research*, 3(1), 19. doi:10.1186/s42238-021-00078-w
- Rein, J. L., & Wyatt, C. M. (2018). Marijuana and cannabinoids in ESRD and earlier stages of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(2), 267-274.
- Rey, A. A., Purrio, M., Viveros, M. P., & Lutz, B. (2012). Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB₁ and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2624-2634. doi:10.1038/npp.2012.123
- Rice, A. S. C., Smith, B. H., & Blyth, F. M. (2016). Pain and the global burden of disease. *Pain*, 157(4), 791-796. doi:10.1097/j.pain.0000000000000454
- Robson, P. (2005). Human Studies of Cannabinoids and Medicinal Cannabis. In R. G. Pertwee (Ed.), *Cannabinoids* (pp. 719-756). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Ross, H. R., Napier, I., & Connor, M. (2008). Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Journal of Biological Chemistry*, 283(23), 16124-16134.

- Roy, P. J., Weltman, M., Dember, L. M., Liebschutz, J., & Jhamb, M. (2020). Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 29(6), 671-680. doi:10.1097/mnh.0000000000000646
- Roychoudhury, P., Wang, N., & Narouze, S. (2021). Phytocannabinoids: Tetrahydrocannabinol (THC). In (pp. 71-77).
- Russo, E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1344-1364. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x
- Russo, E. B. (2016). Current therapeutic cannabis controversies and clinical trial design issues. *Frontiers in pharmacology*, 7, 309.
- Sarafian, T. A., Magallanes, J. A. M., Shau, H., Tashkin, D., & Roth, M. D. (1999). Oxidative stress produced by marijuana smoke: an adverse effect enhanced by cannabinoids. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 20(6), 1286-1293.
- Sator, S. (2021). Kinderschmerztherapie – ein Stiefkind? *rheuma plus*, 20(5), 220-226. doi:10.1007/s12688-021-00471-6
- Sawtelle, L., & Holle, L. M. (2021). Use of Cannabis and Cannabinoids in Patients With Cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, 55(7), 870-890. doi:10.1177/1060028020965224
- Scheyer, A. F., Melis, M., Trezza, V., & Manzoni, O. J. (2019a). Consequences of perinatal cannabis exposure. *Trends in neurosciences*, 42(12), 871-884.
- Scheyer, A. F., Melis, M., Trezza, V., & Manzoni, O. J. J. (2019b). Consequences of Perinatal Cannabis Exposure. *Trends in Neurosciences*, 42(12), 871-884. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.08.010>
- Schimrigk, S., Marziniak, M., Neubauer, C., Kugler, E. M., Werner, G., & Abramov-Sommariva, D. (2017). Dronabinol is a safe long-term treatment option for neuropathic pain patients. *European neurology*, 78(5-6), 320-329.
- Schlag, A. K., Hindocha, C., Zafar, R., Nutt, D. J., & Curran, H. V. (2021). Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. *J Psychopharmacol*, 35(7), 773-785. doi:10.1177/0269881120986393
- Schultes, R. E. (1973). Man and marihuana. *Nat. Hist*, 82, S. 59.
- Sharma, P., Murthy, P., & Bharath, M. M. S. (2012). Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian journal of psychiatry*, 7(4), 149-156. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408483>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570572/>
- Sharpe, L., Sinclair, J., Kramer, A., de Manincor, M., & Sarris, J. (2020). Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 374. doi:10.1186/s12967-020-02518-2
- Sheehan, R., Strydom, A., Morant, N., Pappa, E., & Hassiotis, A. (2017). Psychotropic prescribing in people with intellectual disability and challenging behaviour. *Bmj*, 358, j3896. doi:10.1136/bmj.j3896
- Shi, Q.-x., Yang, L.-k., Shi, W.-l., Wang, L., Zhou, S.-m., Guan, S.-y., . . . Yang, Q. (2017). The novel cannabinoid receptor GPR55 mediates anxiolytic-like effects in the medial orbital cortex of mice with acute stress. *Molecular Brain*, 10(1), 38. doi:10.1186/s13041-017-0318-7
- Shiplo, S., Asbridge, M., Leatherdale, S. T., & Hammond, D. (2016). Medical cannabis use in Canada: vapourization and modes of delivery. *Harm Reduct J*, 13(1), 30. doi:10.1186/s12954-016-0119-9
- Silva, E. A. D. J., Medeiros, W. M. B., Torro, N., Sousa, J. M. M., Almeida, I., Costa, F. B. D., . . . Albuquerque, K. (2021). Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. doi:10.47626/2237-6089-2020-0149
- Smeriglio, A., Galati, E. M., Monforte, M. T., Lanuzza, F., D'Angelo, V., & Circosta, C. (2016). Polyphenolic Compounds and Antioxidant Activity of Cold-Pressed Seed Oil from Finola Cultivar of Cannabis sativa L. *Phytotherapy Research*, 30(8), 1298-1307. doi:<https://doi.org/10.1002/ptr.5623>

- Soliman, N., Haroutounian, S., Hohmann, A. G., Krane, E., Liao, J., Macleod, M., . . . Rice, A. S. C. (2021). Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain*, *162*(Suppl 1), S26-S44. doi:10.1097/j.pain.0000000000002269
- Splinter, W. (2019). Novel Approaches for Treating Pain in Children. *Curr Oncol Rep*, *21*(2), 11. doi:10.1007/s11912-019-0766-6
- Stella, B., Baratta, F., Della Pepa, C., Arpicco, S., Gastaldi, D., & Dosio, F. (2021). Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs*, *81*(13), 1513-1557. doi:10.1007/s40265-021-01579-x
- Tambaro, S., & Bortolato, M. (2012). Cannabinoid-related agents in the treatment of anxiety disorders: current knowledge and future perspectives. *Recent patents on CNS drug discovery*, *7*(1), 25-40. doi:10.2174/157488912798842269
- Tatum, P. E., & Mills, S. S. (2020). Hospice and Palliative Care: An Overview. *Medical Clinics of North America*, *104*(3), 359-373. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.01.001>
- Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R., Joshi, C., . . . Wilfong, A. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, *391*(10125), 1085-1096. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
- Thierbach, A. (2013). Lexikon der Notfallmedizin. *Springer-Verlag*, S. 287.
- Thorpe, H. H., Hamidullah, S., Jenkins, B. W., & Khokhar, J. Y. (2020). Adolescent neurodevelopment and substance use: receptor expression and behavioral consequences. *Pharmacology & Therapeutics*, *206*, 107431.
- Tomko, A. M., Whynot, E. G., Ellis, L. D., & Dupré, D. J. (2020). Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis. *Cancers*, *12*(7), 1985. doi:10.3390/cancers12071985
- Touitou, E., Fabin, B., Dany, S., & Almog, S. (1988). Transdermal delivery of tetrahydrocannabinol. *International Journal of Pharmaceutics*, *43*(1), 9-15. doi:[https://doi.org/10.1016/0378-5173\(88\)90052-X](https://doi.org/10.1016/0378-5173(88)90052-X)
- Treede, Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, *156*(6), 1003-1007. doi:10.1097/j.pain.000000000000160
- Treede, R. D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*, *3*(2), e643. doi:10.1097/pr9.0000000000000643
- Turk, D. C., Dworkin, R. H., Allen, R. R., Bellamy, N., Brandenburg, N., Carr, D. B., . . . Witter, J. (2003). Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN*, *106*(3), 337-345. doi:10.1016/j.pain.2003.08.001
- Turna, J., Simpson, W., Patterson, B., Lucas, P., & Van Ameringen, M. (2019). Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users. *J Psychiatr Res*, *111*, 134-139. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.01.024
- Upton, R., & ElSohly, M. (2013). *Cannabis inflorescence: cannabis spp.; standards of identity, analysis, and quality control: American Herbal Pharmacopoeia*.
- Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., & Rössner, S. (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, *365*(9468), 1389-1397. doi:10.1016/s0140-6736(05)66374-x

- VanDolah, H. J., Bauer, B. A., & Mauck, K. F. (2019). Clinician's Guide to Cannabidiol and Hemp&Oils. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(9), 1840-1851. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.003
- Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M. (2016). Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol*, 23(2), S23-32. doi:10.3747/co.23.3080
- Velayudhan, L., McGoohan, K., & Bhattacharyya, S. (2021). Safety and tolerability of natural and synthetic cannabinoids in adults aged over 50 years: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 18(3), e1003524. doi:10.1371/journal.pmed.1003524
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. B. (2014). Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine*, 370(23), 2219-2227. doi:10.1056/NEJMra1402309
- Vučković, S., Srebro, D., Vujović, K. S., Vučetić, Č., & Prostran, M. (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*, 9, 1259. doi:10.3389/fphar.2018.01259
- Wang, L., Hong, P. J., May, C., Rehman, Y., Oparin, Y., Hong, C. J., . . . Busse, J. W. (2021). Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 374, n1034. doi:10.1136/bmj.n1034
- Wang, T., Collet, J. P., Shapiro, S., & Ware, M. A. (2008). Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 178(13), 1669-1678. doi:10.1503/cmaj.071178
- Wenig, C. M., Schmidt, C. O., Kohlmann, T., & Schweikert, B. (2009). Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain*, 13(3), 280-286. doi:10.1016/j.ejpain.2008.04.005
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., . . . Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 313(24), 2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
- Wilfong, A. M. (2022). Seizures and epilepsy in children refractory seizures.
- Willen C. (2022). Cannabisbasierte Arzneimittel: Therapieoption für die Psyche.
- Wong, S. S., & Wilens, T. E. (2017). Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*, 140(5). doi:10.1542/peds.2017-1818
- Woodhams, S. G., Sagar, D. R., Burston, J. J., & Chapman, V. (2015). The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol*, 227, 119-143. doi:10.1007/978-3-662-46450-2_7
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. (2018). General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2164. doi:10.3390/ijms19082164
- Zhang, L. R., Morgenstern, H., Greenland, S., Chang, S. C., Lazarus, P., Teare, M. D., . . . Zealand, R. D. R. G. o. N. (2015). Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *International journal of cancer*, 136(4), 894-903.
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 833. doi:10.3390/ijms19030833
- Zürcher, K., Dupont, C., Weber, P., Grunt, S., Wilhelm, I., Eigenmann, D. E., . . . Fenner, L. (2021). Use and caregiver-reported efficacy of medical cannabis in children and adolescents in Switzerland. *Eur J Pediatr*, 181(1), 335-347. doi:10.1007/s00431-021-04202-z
- Zylla, D. M., Eklund, J., Gilmore, G., Gavenda, A., Guggisberg, J., VazquezBenitez, G., . . . Dudek, A. (2021). A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. *Support Care Cancer*, 29(12), 7471-7478. doi:10.1007/s00520-021-06301-x

Anhang

Danksagung

Zunächst möchte ich aufrichtig meinen Dank an Prof. Dr. med. S. Gottschling aussprechen, für die Möglichkeit, meine Dissertation aus dem Ausland zu absolvieren und mich sowohl fachlich und inhaltlich als auch persönlich dabei konstant zu unterstützen. Es war mir ein großes Vergnügen, in diesem Arbeitsumfeld mit einem sehr sympathischen Team eine gewisse Zeit auch vor Ort zu arbeiten.

Außerdem gilt mein aufrichtiger Dank Dr. Katja Welsch, die mich mit ihrer tatkräftigen Hilfe, vielen wertvollen Ratschlägen, kritischen Fragestellungen und großer Ambition unterstützt und mir auch bei der Statistischen Auswertung geholfen hat. Sie hatte immer ein offenes Ohr für meine Fragen und motivierte mich in vielerlei Hinsicht.

Durch die mühevolle Beratung von Gudrun Wagenpfeil, des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, wurde mir enorm bei der statistischen Auswertung geholfen und Licht ins Dunkle der Testverfahren gebracht.

Darüber hinaus danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern Anja und Jörg, meinem allerbesten Bruder Benedict sowie meinen Großeltern Janne und Walter und Klaus und Aline für die intensive Begleitung meines Weges, in jedem Land, an jedem Ort, zu jeder Zeit. Sie gaben mir stets unendlich viel Liebe, ihren Rat, emotional und finanziell ihre vollste Unterstützung. Genauso danke ich den besten Freunden der Welt. Mein besonderer Dank gilt sowohl meiner Volleyballfreundin Muriel, die mir wieder fachlich mit ihrer Expertise beim Umgang mit den Computerprogrammen half, als auch meiner Studienfreundin Katja Auf, die mir, egal zu welcher Zeit, immer zugehört, mich emotional und rational aufgeräumt hat.

Ihr alle habt mir stets eine motivierende Richtung nach vorn aufgezeigt, insbesondere in Phasen des Zweifels. Ich bin sehr dankbar für einen starken Support von Menschen, die ich unbeschreiblich lieb habe.

Ich danke Ihnen und euch allen von Herzen!

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Sichtung und Auswertung der Patientenakten sowie das Erstellen einer Datenbank mittels MS Excel erfolgte durch mich.

Bei der Auswahl der statistischen Auswertung des Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen unentgeltlich geholfen:

1. Katja Welsch
2. Gudrun Wagenpfeil

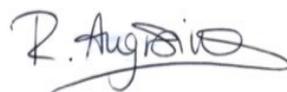
Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Basel, 02.03.2023



Ort und Datum

(Rebecca Angresius)