

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de



Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Der Nutzen von Cannabis in der Krebstherapie

The Benefits of Cannabis in Cancer Therapy

Autor

Franjo Grotenhermen

Institut

Zentrum für Cannabismedizin, Steinheim

Schlüsselwörter

Cannabis, Cannabinoide, THC, CBD, Marihuana, Krebs, Therapie

Key words

cannabis, cannabinoid, THC, CBD, marijuana, cancer, therapy

Bibliografie

Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2022; 53: 159–165

DOI 10.1055/a-1947-1976

ISSN 1617-5891

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Franjo Grotenhermen
Zentrum für Cannabismedizin
Bahnhofsallee 9
32839 Steinheim
Deutschland
praxis@dr-grotenhermen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Cannabis und Cannabinoide können bei der Palliation einer Anzahl von krebsassoziierten Symptomen hilfreich sein, darunter Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlafstörungen und Depressionen. Einige dieser Indikationen gelten heute als etabliert. In der Grundlagenforschung wurde darüber hinaus nachgewiesen, dass eine Anzahl von Cannabinoiden, darunter THC (Dronabinol) und CBD (Cannabidiol), krebshemmende Eigenschaften besitzen.

Es gibt Belege für eine Anzahl von Wirkmechanismen, darunter die Hemmung der Tumorzellproliferation, die Auslösung von Apoptosen und Autophagie, die Hemmung der Tumordinvasion und der Bildung von Metastasen, der Angiogenese und der Chemoresistenz. Cannabinoide könnten auch vor einigen zytostatikabedingten Schäden schützen, darunter vor der Entwicklung einer peripheren Neuropathie. Allerdings wurden in einzelnen Untersuchungen auch krebsfördernde Eigenschaften von Cannabinoiden beobachtet. Die klinische Datenlage ist bisher sehr limitiert. Es gibt eindrucksvolle Fallberichte über eine erfolgreiche Krebstherapie mit CBD und THC sowie einige epidemiologische Studien und wenige klinische Daten, die ein therapeutisches Potenzial von cannabisbasierten Medikamenten unterstützen.

ABSTRACT

Cannabis and cannabinoids can be helpful in palliating a number of cancer-associated symptoms, including loss of appetite with weight loss, nausea and vomiting, pain, sleep disturbances and depression. Some of these indications are now considered established. Basic research has also shown that a number of cannabinoids, including THC (dronabinol) and CBD (cannabidiol), have anti-cancer properties. There is evidence for a number of mechanisms, including inhibition of tumour cell proliferation, induction of apoptosis and autophagy, inhibition of tumour invasion and metastasis, angiogenesis and chemoresistance. Cannabinoids may also protect against some cytostatic-related damage, including the development of peripheral neuropathy. However, cancer-promoting properties of cannabinoids have also been observed in some studies. The clinical data situation is very limited so far. There are impressive case reports of successful cancer therapy with CBD and THC as well as some epidemiological studies and few clinical data supporting a therapeutic potential of cannabis-based medicines.

Einleitung

Ende der 1980er-Jahre begann die Erforschung eines neuen Kommunikationssystems mit spezifischen Bindungsstellen für Cannabinoide (Cannabinoid-Rezeptoren) und körpereigenen Cannabinoiden (Endocannabinoiden). Seit Mitte der 1960er-Jahre waren die wichtigsten Cannabinoide der Hanfpflanze chemisch charakte-

risiert und ihre Pharmakologie erforscht worden. Ab Mitte der 1970er-Jahre wurden erste kontrollierte klinische Studien mit dem Cannabiswirkstoff THC und synthetischen THC-Derivaten (Nabilon, Levonantradol) vor allem zur Untersuchung der Wirksamkeit gegen Nebenwirkungen der Krebschemotherapie durchgeführt [19]. Im Jahr 1976 beschrieben Regelson und Kollegen Appetit steigernde

und antidepressive Eigenschaften bei Patienten mit chronischen Krebserkrankungen [18]. Im gleichen Jahr wiesen Munson et al. erstmals krebshemmende Eigenschaften natürlicher Cannabinoide, darunter THC (Dronabinol, Delta-9-Tetrahydrocannabinol) und CBN (Cannabinol) in einem Mausmodell für das Adenokarzinom der Lunge nach [16].

Cannabis ist der lateinische Gattungsname für die Hanfpflanze. THC-arme Hanfsorten werden gelegentlich Faserhanf oder Industriehanf genannt und dürfen in vielen europäischen Ländern von Landwirten angebaut werden, um Fasern für die Industrie und Hanfsamen für die Ernährung zu gewinnen. Sie können auch als Quelle für CBD-reiche Cannabisextrakte dienen. THC-reiche Hanfsorten können Drogenhanf genannt werden. Die weiblichen Pflanzen weisen einen höheren THC-Gehalt auf als männliche, sodass zur medizinischen Verwendung nur die weiblichen Pflanzen Verwendung finden.

Wirksame Inhaltsstoffe

Die Hanfpflanze enthält charakteristische Inhaltsstoffe, welche als Cannabinoide bezeichnet werden.

Merke

Bis heute wurden bisher etwa 120 verschiedene Cannabinoide gefunden, die sich mehrheitlich 10 Gruppen zuordnen lassen.

Die wichtigste Gruppe ist die THC-Gruppe, und der bedeutendste Vertreter dieser Gruppe ist das phenolische Delta-9-Tetrahydrocannabinol oder kurz Δ^9 -THC bzw. THC. Der internationale Freiname für das in der Hanfpflanze natürlich vorkommende THC lautet Dronabinol. Es ist sowohl für die meisten medizinischen Eigenschaften als auch für die charakteristischen psychischen Wirkungen von Cannabis verantwortlich. Es wirkt euphorisierend, sedierend, anxiolytisch oder anxiogen, muskelrelaxierend, antiepileptisch, antiemetisch, orektisch, antiinflammatorisch, analgetisch und bronchodilatatorisch [15].

Die zweitwichtigste Cannabinoidgruppe ist die CBD-Gruppe. CBD ist vor allem im Faserhanf vertreten. Allerdings gibt es auch einige CBD-reiche Medizinalcannabisblüten aus der Apotheke. Im Gegensatz zum THC verursacht CBD keine psychedelischen Wirkungen und in hohen Dosen wirkt es der berausenden Wirkung des THC entgegen. Allerdings kann es die analgetischen Eigenschaften des THC verstärken. Außerdem wirkt CBD sedierend, antiphlogistisch, antiepileptisch, anxiolytisch und antipsychotisch [15]. THC kommt in Medizinalcannabisblüten aus der Apotheke in Konzentrationen zwischen 1 und 25% vor. Einige CBD-reiche Medizinalcannabisblüten enthalten zum Teil mehr als 10%.

Ein endogenes Cannabinoidsystem

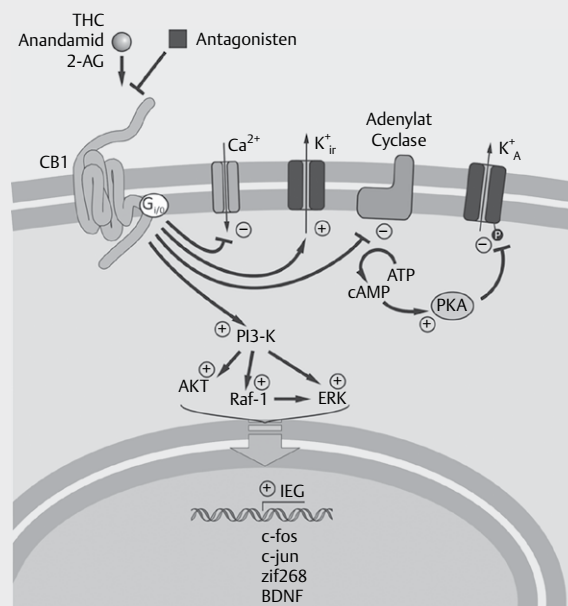
Nachdem Ende der 1980er-Jahre erstmals nachgewiesen worden war, dass THC seine Wirkungen auf das zentrale Nervensystem nicht etwa unspezifisch wie Alkohol, sondern über spezifische Rezeptoren ausübt, wurden in der ersten Hälfte der 1990er-Jahre zwei Cannabinoidrezeptoren geklont und zwei endogene Cannabinoide, die an diese Rezeptoren agonistisch binden, nachgewiesen [15].

Überraschenderweise wiesen diese eine ganz andere chemische Struktur auf als exogene Cannabinoide der Hanfpflanze.

Die wichtigsten Rezeptoren sind der Cannabinoid-1-Rezeptor (CB1-Rezeptor), der vor allem im Zentralnervensystem verbreitet ist, und der Cannabinoid-2-Rezeptor (CB2-Rezeptor), der vor allem auf Zellen des Immunsystems gefunden wird. In **Abb. 1** finden sich Signalwege nach Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren. CB1-Rezeptoren finden sich in nahezu allen Geweben und Organen des menschlichen Organismus. Die am besten erforschten Endocannabinoide sind Anandamid (Arachidonoyl ethanolamid, entdeckt 1992) und 2-AG (2-Arachidonoylglycerol, entdeckt 1995). Cannabinoide sind Derivate von Fettsäuren.

Als die wichtigsten physiologischen Funktionen des Endocannabinoidsystems gelten [14]:

- Entspannung (Verringerung von Schmerzen und Körpertemperatur)
- Ausruhen (Reduzierung der Bewegungsaktivität)
- Anpassen/Vergessen (Erholung von innerem und äußerem Stress)
- Schützen (Reduzierung von Entzündungen und übermäßiger Aktivität der Nervenzellen)
- Essen (Steigerung des Hungergefühls, Nahrungs- und Energiespeicherung)



► Abb. 1 Signalwege nach Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren. Die Bindung der Endocannabinoide AEA und 2-AG, wie auch von THC, an die Cannabinoid-Rezeptoren bewirkt deren Aktivierung und das Anschalten von intrazellulären Signalwegen wie auch die Beeinflussung der Erregbarkeit, wodurch die Zellen weniger gut depolarisiert werden können. Hier im Detail ist dies für den CB1-Rezeptor dargestellt, jedoch sind die Signalwege für den CB2-Rezeptor durchaus ähnlich, wobei dieser nicht eine ausgeprägte Wirkung auf das Membranpotential zeigt. Die Aktivierung des CB1-Rezeptors stimuliert auch die Transkription von sogenannten „immediate early genes“ (IEG), welche Schlüsselfunktionen in neuronalen Antworten haben. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Lutz (2019) [14]. [rerif]

THC aktiviert sowohl den CB1- als auch den CB2-Rezeptor, während die Wirkungsweise von Cannabidiol verschiedene Mechanismen umfasst, darunter die Verzögerung des Abbaus von Anandamid, die Bindung an eine Anzahl von Rezeptoren (CB1-Rezeptor, 5-HT1A-Rezeptor, Glycin-Rezeptor, Vanilloid-1- und Vanilloid-2-Rezeptor, GPR3-, GPR6- und GPR55-Rezeptor) und eine Blockierung der THC-Wirkung am CB1-Rezeptor [15].

Palliative Therapie

Die Verwendung von Cannabis wird von vielen Patienten mit fortgeschrittenem Krebs als „hoch wirksam“ bei der Symptombewältigung wahrgenommen [23]. Verbesserungen von Schmerzen (70%), allgemeinem Wohlbefinden (70%), Appetit (60%) und Übelkeit (50%) wurden von den Studienteilnehmenden angegeben. Eine retrospektive Analyse der Daten von etwa 10.000 Patienten, die in Israel mit Cannabis behandelt wurden, ergab, dass die Cannabisbehandlung mit einer hohen Therapietreue, einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Verringerung der Schmerzen verbunden war [1]. Mögliche symptomatisch nutzbare Eigenschaften von THC bzw. Dronabinol sind antiemetische und orektische Wirkungen, Analgesie, Verbesserung des Schlafes, Reduzierung von Nachtschweiß sowie Juckreiz, Anxiolyse und gehobene Stimmung [15]. Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass zytostatikainduzierte kardiale und neurologische Schäden durch die Chemotherapeutika Oxaliplatin, 5-Fluoruracil und Paclitaxel mithilfe von prophylaktisch eingesetzten Cannabinoiden, insbesondere CBD, abgeschwächt werden könnten [8].

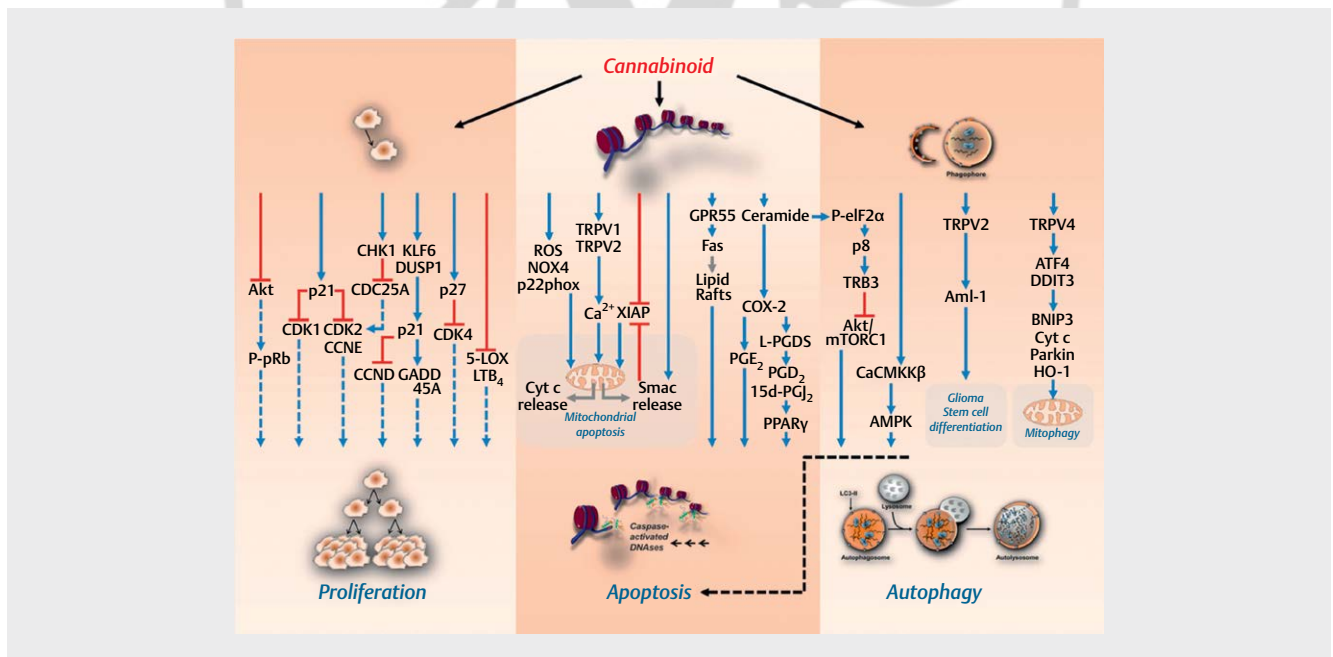
Mechanismen der Krebshemmung durch Cannabinoide

Merke

Bei der Krebshemmung spielen nicht nur die Aktivierung der klassischen Cannabinoid-Rezeptoren CB1- und CB2 eine Rolle, sondern weitere Rezeptoren, darunter der TRPV1-Rezeptor (Vanilloid-1-Rezeptor), der GPR55-Rezeptor und der TRPM8-Rezeptor [17].

Zu den Mechanismen der Krebshemmung zählen die Induktion von Apoptose und Autophagie, eine Hemmung der Angiogenese im Tumor, Immunmodulation sowie Reduzierung der Fähigkeit zur Metastasierung durch Hemmung von Migration und Invasionsfähigkeit [17]. Zu den immunmodulatorischen Veränderungen zählen die Zunahme antiinflammatorischer Zytokine und die Bildung regulatorischer T-Zellen. ► **Abb. 2** zeigt Mechanismen der krebshemmenden Wirkungen von Cannabinoiden auf Krebszellen.

Bemerkenswerterweise beeinflussen Cannabinoide in therapeutisch erzielbaren Konzentrationen, d. h. für THC in einem Konzentrationsbereich unter einem Mikromol, nicht die Lebensfähigkeit gesunder Zellen. Dies wurde beispielsweise experimentell für Astrozyten nachgewiesen [20]. Die Abbildungen zur Therapie des Basalioms mit THC dokumentieren die selektive Zerstörung der Krebszellen ohne Beeinflussung der gesunden Hautzellen (s. u. ► **Abb. 3**). Daher scheint die Stimulierung von Cannabinoidrezeptoren in veränderten Krebszellen und unveränderten gesunden Zellen unterschiedliche Signalwege zu aktivieren.



► **Abb. 2** Mechanismen der antiproliferativen, proapoptischen und proautophagischen Wirkung von Cannabinoiden auf Krebszellen. Die schwarzen Pfeile, die vom Cannabinoid ausgehen, zeigen die jeweiligen modulierten Strukturen oder Spiegel. Farbige Pfeile zeigen hemmende (rot) und stimulierende (blaue) Wirkungen von Cannabinoiden auf die angegebenen Ziele. Blau gestrichelte Pfeile zeigen eine verringerte Stimulation der jeweiligen Wirkung durch eine Cannabinoid-Behandlung. Die grauen Pfeile zeigen eine Verschiebung eines Parameters an. Der schwarze gestrichelte Pfeil weist auf eine funktionelle Beziehung zwischen Autophagie und Apoptose. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Hinz und Ramer (2022) [10]. [rerif]



► **Abb. 3** 74-jähriger Mann mit wiederholt auftretenden Basaliomen auf der Nase nach mehrfacher Operation und Bestrahlung. Vor der Therapie zweier Basaliome mit einem THC-reichen Cannabisextrakt.

In der Grundlagenforschung wurden nicht nur antiproliferative Wirkungen, sondern in einigen Studien auch eine Krebsförderung durch Cannabinoide beobachtet [10]. So wies das Mammakarzinom 4T1 der Maus geringe bis nicht nachweisbare Mengen an Cannabinoidrezeptoren (CB1 und CB2) auf, sodass THC in einer Studie aus 2005 nicht zytotoxisch auf diese Krebszellen wirkte. THC hemmte dagegen die Antitumor-Immunität und führte zu einer Zunahme des Krebswachstums. Auch die menschlichen Brustkrebszelllinien MCF-7 und MDA-MB-231 weisen kaum nachweisbare Mengen an Cannabinoidrezeptoren auf. In einer weiteren Studie erhöhte eine chronisch-intermittierende Hypoxie die Cannabinoidrezeptor-Expression und förderte die Invasion bei Brustkrebs. Mäuse, denen MCF-7-Zellen transplantiert wurden, zeigten bei chronisch intermittierender Hypoxie im Vergleich zu chronischer Hypoxie und Kontrolltieren ein deutliches Tumorwachstum, die Angiogenese sowie die Lungenmetastasierung. In zwei verschiedenen, schwach immunogenen Lungenkrebsmodellen der Maus unterdrückte THC ebenfalls die Immunreaktivität des Wirts und beschleunigte das Wachstum der Tumorimplantate. Eine Übersicht experimenteller Studien findet sich in [8].

Epidemiologische Studien

Zum Zusammenhang zwischen Cannabis und Krebs beim Menschen können epidemiologische und klinische Studien wissenschaftliche Erkenntnisse liefern. In der Grundlagenforschung wurde

nachgewiesen, dass die langzeitige Einnahme von THC – in einer Studie 5 Tage pro Woche für einen Zeitraum von 2 Jahren [3] – das Krebsrisiko von Mäusen und Ratten reduzieren und dadurch das Überleben verlängern kann. Ein solch protektiver Effekt wird aufgrund epidemiologischer Studien auch beim Menschen vermutet [4]. Die bisher aussagekräftigste epidemiologische Untersuchung wurde von der Arbeitsgruppe von Donald Tashkin von der Universität von Kalifornien in Los Angeles durchgeführt [9]: Die Forschenden hatten 1212 an Krebs Erkrankte mit 1040 gesunden Nichtrauchern verglichen. Die Odds Ratio, durch starken Cannabiskonsum an Mundkrebs zu erkranken, betrug 1,1, für Kehlkopfkrebs 0,84, für Lungenkrebs 0,62, für Rachenkrebs 0,57 und für Speiseröhrenkrebs 0,53. Das Risiko für starke Cannabiskonsumern, an Lungenkrebs zu erkranken, war also um 38 % reduziert. Tabakraucher wiesen in dieser Studie dagegen das von anderen epidemiologischen Studien bekannte, zum Teil deutlich erhöhte Risiko für verschiedene Krebsarten auf.

Es gibt einige epidemiologische Studien, die nur eine einzelne Krebsart untersucht haben. So wurde eine Datenanalyse von etwa 101 Millionen Patienten aus den USA vorgenommen [6]. Von dieser Gesamtzahl hatten 996.290 Patienten (1 %) die Diagnose Cannabismissbrauch gegenüber 100.234.746 Patienten (99 %) in der Kontrollgruppe ohne Cannabismissbrauch. Nach Bereinigung um mögliche Störfaktoren hatten Patienten mit Cannabismissbrauch ein um 55 % geringeres Risiko, an Leberkrebs zu erkranken. In einer Studie mit 6002 Patienten mit Morbus Crohn und 1481 Patienten mit Colitis ulcerosa war Cannabiskonsum mit einem geringeren Risiko für die Entstehung von Darmkrebs verbunden [5].

Fallberichte

Im Internet findet sich eine Anzahl von Erfahrungsberichten von Krebspatienten und Ärzten, die nahelegen, dass Cannabisprodukte angeblich das Überleben verlängern oder durch den Konsum der Krebs sogar vollständig besiegt werden könne. Allerdings kann bei den meisten Beschreibungen nicht sicher von einer Kausalität die Rede sein, da die Patienten beispielsweise auch andere Therapien durchgeführt haben. Es gibt jedoch eine Anzahl gut dokumentierter Fallberichte in der wissenschaftlichen Literatur, die es lohnt anzuschauen.

Laut einem dieser Fallberichte verbesserte sich die Situation einer 80-jährigen Patientin mit Lungenkrebs, die eine konventionelle Behandlung ablehnte, nach der Einnahme von THC und CBD [12]. Ohne Wissen ihrer Ärzte entschied sie sich für die Einnahme eines Extrakts mit 21 % CBD und 20 % THC, den sie zwei- bis dreimal täglich einnahm. Die Bildgebung zeigte, dass sich der Durchmesser des Tumors über einen Zeitraum von 2,5 Jahren schrittweise von 41 mm auf 10 mm verkleinert hatte.

In einem Fall aus Kanada wurde ein zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 14 Jahre altes Mädchen mit einer aggressiven Form einer Kinderleukämie (Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphoblastische Leukämie) mit verschiedenen Cannabisextrakten behandelt, nachdem Standard-Therapien über einen Zeitraum von 34 Monaten erfolglos waren [21]. Durch die Behandlung mit Cannabis kam es innerhalb weniger Wochen zu einem drastischen Abfall der malignen Lymphoblasten im Blut. Die Patientin ist dennoch

nach einigen Monaten aufgrund von Blutungen, Darmentzündung und Darmperforation verstorben.

Im Juli 2016 besuchte mich ein 74 Jahre alter Mann in meiner Praxis. Er litt an rezidivierenden Basalzellkarzinomen auf der Nase, die zuvor mittels operativer Maßnahmen und Bestrahlung behandelt worden waren, sowie an einer aktinischen Keratose auf dem Kopf. Er hat eine kleine Menge eines THC-reichen Cannabisextrakts (Haschischöl) viermal täglich auf die betroffenen Stellen appliziert. Innerhalb von zwei Wochen heilten die Basaliome (► **Abb. 3–5**). Die aktinische Keratose auf dem Schädel heilte innerhalb von 4 Wochen ab.

Auch Kollegen aus Kalifornien berichteten über die erfolgreiche Behandlung eines Hautkrebses, in diesem Fall mit einem lokal aufgetragenen 20%igen CBD-Extrakt [11]. Eine 64-jährige Frau mit multiplen Plattenepithelkarzinomen in der Vorgeschichte stellte sich mit Hautläsionen an beiden Handrücken vor. Biopsien ergaben einen Lichen simplex chronicus der linken Hand und ein Plattenepithelkarzinom der rechten Hand. Beide Veränderungen verschwanden durch die topische Applikation des Extrakts innerhalb von 4 Wochen.

Klinische Studien

Erstmals wurde im Jahr 2021 eine kleine placebokontrollierte Studie veröffentlicht, die Hinweise gibt, dass Cannabis nicht nur im



► **Abb. 4** Eine Woche nach Beginn der topischen Applikation des Extrakts (4× täglich).



► **Abb. 5** Zwei Wochen nach Beginn der Therapie. Beendigung der Behandlung.

Tierversuch, sondern auch beim Menschen das Krebswachstum hemmen und das Überleben verbessern kann [22]. An der Studie durften Patienten mit einem Rezidiv eines Glioblastoms teilnehmen. Von den 21 Teilnehmern erhielten 12 Patienten Telezolomid plus einen standardisierten Cannabisextrakt mit etwa gleichen Anteilen von THC und CBD, und 9 Patienten Telezolomid plus Placebo. Nach einem Jahr lebten noch 44% der Patienten, die nur Telezolomid und das Placebo erhalten hatten, während die 1-Jahresüberlebensrate in der Cannabisgruppe 83% betrug. Allerdings starben in der Placebogruppe 2 Patienten innerhalb der ersten 40 Tage nach Beginn der Studie.

Laut einer Fallserie mit 9 Patienten, die an Glioblastom litten, könnte CBD in einer Tagesdosis von 400 mg positive Auswirkungen auf das Überleben haben [13]. Alle Patienten erhielten CBD zusammen mit den Standardtherapieverfahren der maximalen Resektion und anschließenden Radiochemotherapie. Als die Autoren den Artikel einreichen, lebten bis auf einen Patienten noch alle anderen mit einer mittleren Überlebenszeit von 22,3 Monaten (Bereich: 7–47 Monate), was „länger ist, als man erwartet hätte“ [13] (die mittlere Überlebenszeit für Erwachsene mit Glioblastom wird mit 14,6 Monaten angegeben [24]).

INFO

Ergebnisse der Grundlagenforschung

Aus der Grundlagenforschung lassen sich in Kürze folgende Ergebnisse zusammenfassen [8]:

1. THC wirkt meistens krebshemmend, allerdings war es in einigen experimentellen Studien auch tumorfördernd.
2. CBD und CBG wirken grundsätzlich krebshemmend.
3. Die Krebshemmung beruht auf Apoptose, Autophagie, Hemmung der Zellteilung, Angiogenese und Metastasierung sowie Immunmodulation.
4. Die Wirkungen von THC, CBD und CBG waren in einigen Untersuchungen synergistisch, z. B. in Tiermodellen des Glioblastoms.
5. Cannabinoide hemmen z.T. die Resistenzbildung des Krebses gegen bestimmte Chemotherapeutika.

Wechselwirkungen

Es sind sowohl erwünschte als auch unerwünschte Wechselwirkungen in der Onkologie möglich.

Merke

So verstärken Cannabinoide z.T. die Wirksamkeit von Zytostatika, können jedoch andererseits im Rahmen einer Immuntherapie deren Wirkung abschwächen.

Ein Metabolit von Tamoxifen ist ein inverser Agonist am CB2-Rezeptor, sodass unerwünschte Wechselwirkungen mit THC auftreten könnten, weshalb ich von einer Kombination abrate. Da CBD und THC immunsuppressive Eigenschaften besitzen, kann eine hochdosierte Cannabinoidtherapie zusammen mit Immuntherapien das Therapieergebnis möglicherweise verschlechtern [2]. Die symptomatische Therapie mit geringen THC-Dosen zur Steigerung von Appetit und Hemmung von Übelkeit ist allerdings vermutlich unproblematisch.

THC und CBD hemmen transmembranäre Arzneimitteltransportsysteme. Dazu gehören beispielsweise das P-Glykoprotein (P-gp), das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) oder das Multi-Drug Resistance-Related Proteine 1 (MRP1) [7]. Dadurch wird die Wirksamkeit der Zytostatika gesteigert.

THC und CBD werden in der Leber über Enzyme der Cytochrom-P450-Familie – darunter CYP2C9 und CYP3A4 – verstoffwechselt. Deshalb können Wechselwirkungen mit Medikamenten auftreten, die auf dem gleichen Wege metabolisiert werden. Substrate von CYP3A1 sind beispielsweise Cyclophosphamid, Paclitaxel und Tyrosinkinasehemmer (Imatinib und andere). Cyclophosphamid ist ein Substrat von CYP2C9. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkungen ist bisher nicht bekannt.

Cannabinoide wirkten in experimentellen Studien synergistisch mit einigen Zytostatika [8], darunter:

- Temozolomid und CBD und CBG und THC beim Glioblastom
- Doxorubicin plus CBD bei Glioblastom und Brustkrebs
- Carmustin plus CBD bei Glioblastom
- Cytarabin plus CBD oder THC bei Leukämie
- Vincristin plus CBD oder THC bei Leukämie

- Vinblastin plus CBD oder THC bei Leukämie
- Strahlentherapie plus CBD oder THC bei Glioblastom
- Bortezomib plus CBD bei multiplem Myelom
- Carfilzomib plus CBD bei multiplem Myelom
- Bicalutamid und Docetaxel plus CBD bei Prostatakrebs

Fazit für die Praxis

1. Die Wirkungen von THC, CBD und CBG sind dosisabhängig. Hohe Dosen sind wirksamer als geringe.
2. THC war nicht in allen Studien krebshemmend und kann daher nicht grundsätzlich empfohlen werden [8].
3. Eine Kombination von THC, CBG und CBD erwies sich in einigen der bisher durchgeführten experimentellen Untersuchungen wirksamer als jedes der drei Cannabinoide allein.
4. Da CBD und CBG gut vertragen werden, können sie in hohen Tagesdosen eingenommen werden. Eine Orientierung stellen orale Zieldosen von zweimal täglich 250 mg oder täglich 10 mg/kg Körpergewicht in 2 Gaben dar. Diese Dosen können innerhalb von 1–2 Wochen erreicht werden, beginnend mit jeweils zweimal täglich 50 mg.

Hinweise zum Einstieg in die Therapie mit THC-reichen Cannabis-Medikamenten

Es sollte zunächst geprüft werden, ob eine Therapie nach § 13 Betäubungsmittelgesetz zulässig ist. Nach § 13 ist eine Behandlung mit BTM insbesondere dann nicht zulässig, wenn der gleiche Zweck mit anderen Mitteln erreicht werden kann. Für unerfahrene Ärzte ist es sinnvoll, eine Therapie mit standardisierten Extrakten zu beginnen. Später kann eine Umstellung auf Cannabisblüten erfolgen, die manchmal ein breiteres Wirkungsspektrum und eine bessere Verträglichkeit aufweisen.

Es gibt Cannabis-Medikamente, die oral eingenommen sowie solche, die überwiegend inhaliert werden können. Der Wirkungseintritt und die Dauer der Wirkung variieren in Abhängigkeit von der Applikationsform. Nach der oralen Einnahme tritt die Wirkung im Allgemeinen nach 30–90 Minuten ein, nach der inhalativen Einnahme jedoch bereits nach Sekunden bis wenigen Minuten.

Die Dosierung muss einschleichend erfolgen, also beispielsweise mit 1–2 × 2,5 mg Dronabinol, 1 × 1 mg Nabilon, 1 Sprühstoß Sativex® (2,7 mg Dronabinol) oder 20 mg Cannabisblüten täglich. Danach wird alle 1–2 Tage um eine Einheit gesteigert, beim Auftreten von Nebenwirkungen um eine Einheit reduziert.

Interessenkonflikt

Ich habe von folgenden Firmen, die im Cannabisbereich aktiv sind, Honorare für Beratung oder Vorträge erhalten: Bionorica SE, Canify A/S, Demecan Holding GmbH, Drapalin Pharmaceuticals GmbH, Four 20 Pharma GmbH, GECA Pharma GmbH, Heyday AG, Medican Pharma GmbH, MYCB1, Nature Bloom GmbH, Neuraxpharm, Oxygen Handel GmbH, Spectrum Therapeutics GmbH, STADA Arzneimittel AG, Storz & Bickel GmbH & Co. KG, Swiss Organic Partners AG, THC Pharm GmbH, Vayamed GmbH.

Literatur

- [1] Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Sikorin I et al. Adherence, safety, and effectiveness of medical cannabis and epidemiological characteristics of the patient population: A prospective study. *Front Med* 2022; 9: 827849
- [2] Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S et al. Cannabis consumption used by cancer patients during immunotherapy correlates with poor clinical outcome. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2447
- [3] Chan PC, Sills RC, Braun AG et al. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30: 109–117
- [4] Clark TM. Scoping review and meta-analysis suggests that cannabis use may reduce cancer risk in the United States. *Cannabis Cannabinoid Res* 2021; 6: 413–434
- [5] Desai R, Patel U, Goyal H et al. In-hospital outcomes of inflammatory bowel disease in cannabis users: a nationwide propensity-matched analysis in the United States. *Ann Transl Med* 2019; 7: 252
- [6] ElTelbany A, Khoudari G, Al-Khadra Y et al. Lower rates of hepatocellular carcinoma observed among cannabis users: A population-based study. *Cureus* 2022; 14: e24576
- [7] Grotenhermen F. Cannabis bei Krebs: mehr Chancen als Risiken? *Dtsch Z Onkol* 2018; 50: 188–192. doi:10.1055/a-0758-8908
- [8] Grotenhermen F. Cannabis gegen Krebs: Der Stand der Wissenschaft und praktische Folgerungen für die Therapie. 2. Aufl. Solothurn, Schweiz: Nachtschatten Verlag; 2022
- [9] Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1829–1834
- [10] Hinz B, Ramer R. Cannabinoids as anticancer drugs: current status of preclinical research. *Br J Cancer* 2022; 127: 1–13
- [11] Laborada J, Cohen PR. Cutaneous squamous cell carcinoma and lichen simplex chronicus successfully treated with topical cannabinoid oil: A case report and summary of cannabinoids in dermatology. *Cureus* 2022; 14: e23850
- [12] Liew KL, Capuano E, Yung B. Lung cancer patient who had declined conventional cancer treatment: could the self-administration of 'CBD oil' be contributing to the observed tumour regression? *BMJ Case Rep* 2021; 14: e244195
- [13] Likar R, Koestenberger M, Stultschmig M, Nahler G. Concomitant treatment of malignant brain tumours with CBD – A case series and review of the literature. *Anticancer Res* 2019; 39: 5797–5801
- [14] Lutz B. Das Endocannabinoiden-System. In: Müller-Vahl K, Grotenhermen F, Hrsg. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2019: 61–74
- [15] Müller-Vahl K, Grotenhermen F, Hrsg. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2019
- [16] Munson AE, Harris LS, Friedman MA et al. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 597–602
- [17] Ramer R, Hinz B. Antitumorigenic targets of cannabinoids – current status and implications. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20: 1219–1235
- [18] Regelson W, Butler JR, Schulz J et al. Tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, eds. The pharmacology of marijuana. New York: Raven Press; 1976: 763–776
- [19] Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1975; 293: 795–797
- [20] Sanchez C, Galve-Roperh I, Canova C et al. Delta9-Tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Letters* 1998; 436: 6–10
- [21] Singh Y, Bali C. Cannabis extract treatment for terminal acute lymphoblastic leukemia with a Philadelphia chromosome mutation. *Case Rep Oncol* 2013; 6: 585–592
- [22] Twelves C, Sabel M, Checketts D et al. GWCA1208 study group. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Br J Cancer* 2021; 124: 1379–1387
- [23] Waissengrin B, Urban D, Leshem Y. Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a single institution experience. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 223–230
- [24] Glioblastoma Research Foundation. What is the average glioblastoma survival rate? Im Internet: <https://gbmresearch.org/blog/glioblastoma-survival-rate>; aufgerufen am 04.08.2022