

# Naturheilkunde mit Phytocannabinoiden

Zusammenstellung und Zusammenfassungen von Meike Meinzer

Diese Literaturzusammenstellung enthält Grundlagenforschung zu dem Endocannabinoidsystem und der Wirkung von Phytocannabinoiden sowie eine Auswahl von klinischen Studien oder Literatur Reviews zum Einsatz von Cannabinoiden bei Schmerzpatient:innen und der möglichen Reduktion weiterer Schmerzmedikamente. Darüber hinaus sind Studien zur Behandlung von Schlafstörungen und zur Steigerung der Lebensqualität durch Phytocannabinoide beigefügt.

2022

Zitation	Kernaussage	Methodik
<p>AminiLari M, Wang L, Neumark S, et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Sleep. 2022;45(2):zsab234. doi:10.1093/sleep/zsab234</p>	<p>Mit mittlerer Sicherheit kann auf Basis vorhandener Evidenz festgestellt werden, dass durch medizinisches Cannabis eine <b>signifikante, aber kleine Verbesserung der Schlafqualität</b> im Vergleich zum Placebo festzustellen ist, bei Patient:innen mit chronischen Schmerzen. Ebenfalls wird eine <b>kleine, signifikante Verringerung der Schlafunterbrechungen durch die Schmerzen</b> (nicht Krebs-bezogen) erreicht, sowie eine sehr kleine signifikante Verbesserung bei Schmerzen durch Krebs. Bezüglich Nebenwirkungen ist mit mäßiger bis hoher Sicherheit belegt, dass medizinisches Cannabis im Vergleich zu Placebo das Risiko für Schwindel (RD 29 %) erheblich erhöht und das Risiko für Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Übelkeit (RDs zwischen 6 % und 10 %) leicht erhöht.</p>	<p>Systematische Literatur Review, n = 39 Studien (5.100 Patient:innen)</p>
<p>Franco R, Morales P, Navarro G, Jagerovic N, Reyes-Resina I. The Binding Mode to Orthosteric Sites and/or Exosites Underlies the Therapeutic Potential of Drugs Targeting Cannabinoid CB2 Receptors. Front Pharmacol. 2022;13:852631. Published 2022 Feb 16. doi:10.3389/fphar.202</p>	<p><b>CB2 Rezeptoren</b> sind wichtige therapeutische Ziele für zahlreiche Wirkstoffe. Ihre verschiedenen Wirkungen hängen zum Einen davon ab, ob Wirkstoffe an der orthosterischen oder der exositischen Seite ansetzen, und zum Anderen von der Rezeptorkonformation und deren Interaktionen mit anderen Proteinen und Lipiden in bestimmten Geweben. Die Bedeutung der Erforschung dieser Rezeptoren zur Erkundung ihrer therapeutischen Möglichkeiten wird unterstrichen.</p>	<p>Literatur-Review, narrativ</p>

2.852631		
<p>Greis A, Renslo B, Wilson-Poe AR, Liu C, Radakrishnan A, Ilyas AM. Medical Cannabis Use Reduces Opioid Prescriptions in Patients With Chronic Back Pain. <i>Cureus</i>. 2022;14(1):e21452. Published 2022 Jan 20. doi:10.7759/cureus.21452</p>	<p>Um die Auswirkungen des Medizinalcannabis (MC) auf den Opioidkonsum zu untersuchen, wurde der Opioidkonsum der Patient:innen 6 Monate vor der Verschreibung des MC mit dem Konsum 6 Monate nach der Verschreibung von MC verglichen. 3, 6 und 9 Monate nach der Verschreibung füllten die Patient:innen darüber hinaus Fragebögen zu Ihrer Schmerzintensität aus. Es konnten bei den verschiedenen Gruppen, eingeteilt nach Anfangdosierungen der Opioide, jeweils <b>signifikante Verringerungen der Opioiddosis</b> zu dem Zeitpunkt <b>6 Monate nach MC Verschreibung</b> festgestellt werden. Auch die <b>Schmerz- und Beeinträchtigungsskalen zeigten eine Verbesserung</b> durch den Konsum das MC.</p>	<p>Kohortenstudie, prospektiv, n = 186 Patient:innen</p>

## 2021

Zitation	Kernaussage	Methodik
<p>Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline. <i>BMJ</i>. 2021;374:n2040. Published 2021 Sep 8. doi:10.1136/bmj.n2040</p>	<p>Mithilfe einer Analyse der Beweislage zum Thema medizinisches Cannabis bei Patient:innen mit chronischen Schmerzen haben Expert:innen eine Praxisleitlinie erstellt. Insgesamt kann nur eine schwache Empfehlung getroffen werden, da die Beweislage nur <b>geringe Verbesserungen von Schmerzen und Schlafqualität</b> aufweist. Sind allerdings diese <b>Verbesserungen</b> vorhanden, werden sie <b>von den Betroffenen als bedeutend wahrgenommen</b>. Die Expert:innen empfehlen bei nicht ausreichendem Erfolg durch eine Standardtherapie eine Add-on Therapie mit nicht-inhalierem medizinischem Cannabis auszuprobieren.</p>	<p>4 Systematische Literatur-Reviews und Absprache von mehreren internationalen Expert:innen</p>
<p>Di Giacomo S, Mariano A, Gulli M, et al. Role of Caryophyllane Sesquiterpenes in the Entourage Effect of Felina 32 Hemp Inflorescence Phytocomplex in Triple Negative MDA-MB-468 Breast Cancer Cells. <i>Molecules</i>.</p>	<p>Die <b>zytotoxische Wirkung von CBD</b> in organischem Hanfextrakt konnte <b>durch nicht-aktive Komponenten (Terpene und CBC) verstärkt</b> werden und damit die <b>Hypothese des Entourage-Effekts</b> bekräftigt werden. Neben verstärkenden nicht-aktiven Substanzen wurde auch die Anwesenheit von antagonistischen unbekannt Substanzen bewiesen. Geringfügige Terpene und ihre Wirkung in Cannabis-Extrakten muss weiter erforscht werden.</p>	<p>Präklinische Studie, in vitro Brustkrebs-Kulturen, Cannabis Extrakt (Felina 32)</p>

<p>2021;26(21):6688. Published 2021 Nov 5. doi:10.3390/molecules 26216688</p>		
<p>Graczyk, M.; Lewandowska, A.A.; Dzierżanowski, T. The therapeutic potential of Cannabisin counteracting oxidative stress and inflammation.Molecule s2021,26, 4551</p>	<p><b>Detaillierte Beschreibungen der Phytocannabinoide und ihrer Wirkmechanismen in dem Endocannabinoidsystem.</b> Es wird für die wichtigsten Cannabinoide der sog. "mode of action" sowie die Wirkung beschrieben und mit Literatur belegt. Betrachtet wurde die Rolle des Endocannabinoidsystems bei entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen der Haut, respiratorischen Entzündungen und neurologischen Erkrankungen.</p>	<p>Literatur-Review, narrativ</p>
<p>Köstenberger M, Nahler G, Jones TM, Neuwersch S, Likar R. The Role of Cannabis, Cannabidiol and Other Cannabinoids in Chronic Pain. The Perspective of Physicians [published online ahead of print, 2021 Aug 31]. J Neuroimmune Pharmacol. 2021;10.1007/s11481- 021-10010-x. doi:10.1007/s11481- 021-10010-x</p>	<p>Es gibt eine große Evidenzlage, dass <b>THC chronische Schmerzen verringert</b>. Dies scheint allerdings erst ab 10 mg/Tag verlässlich zu sein und es handelt sich um eine kleine Verbesserung. Die hier untersuchten Studien zeigten, dass Terpene nicht zu den schmerzstillenden Effekten des THC's beitragen. Es konnte aber festgestellt werden, dass in einer <b>1:1 Dosis CBD in Kombination mit THC, dessen schmerzstillende Wirkung verstärkt</b>, auch, in geringerer Dosis. Der variierende CBD Gehalt in vielen THC-Sorten könnte damit ein Grund für die verschiedenen beobachteten Wirkungen des Arzneimittels sein. Studien zu anderen Cannabinoiden sind kaum vorhanden.</p>	<p>Systematische Literatur Review, n = 71 Studien</p>
<p>Komorowska-Müller JA, Ravichandran KA, Zimmer A, Schürmann B. Cannabinoid receptor 2 deletion influences social memory and synaptic architecture in the hippocampus. Sci Rep. 2021;11(1):16828. Published 2021 Aug 19. doi:10.1038/s41598- 021-96285-9</p>	<p>Durch den CB2-KO wurde auch eine Einschränkung des Gedächtnisses erzielt. Die Studie konnte beweisen, dass <b>CB2 Rezeptoren im Gehirn</b>, wenn auch generell nur in geringer Konzentration vorhanden, zur synaptischen Signalgebung beitragen. Weiterhin konnte ein geschlechterspezifischer Unterschied der Endocannabinoid-Signalgebung bei Mäusen festgestellt werden, die Studie verwendet allerdings nur eine geringe Anzahl an Test-Mäusen (pro Gruppe 3-4), sodass keine sichere Aussage getroffen werden kann.</p>	<p>Präklinische Studie, in vivo Mäuse (n = 3-4/Gruppe und n = 11-13/Gruppe)</p>
<p>LaVigne JE, Hecksel R, Keresztes A, Streicher JM. Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and</p>	<p><b>Die Aktivierung der CB1 und A2A Rezeptoren konnte durch Terpene verstärkt werden.</b> Die Autoren gehen von einer direkten Interaktion der Terpene mit den Rezeptoren aus, da die Wirkung durch den</p>	<p>Präklinische in vitro und in vivo Studie, synthetisches Cannabinoid WIN55,212-2</p>

<p>selectively enhance cannabinoid activity. Sci Rep. 2021;11(1):8232. Published 2021 Apr 15. doi:10.1038/s41598-021-87740-8</p>	<p>jeweiligen Antagonisten reversiert werden konnte. Es wurden sehr hohe Konzentrationen von Terpenen benötigt, um in vitro eine Aktivierung zu erreichen (&gt; 10 µM bis 500 µM). In vivo wurde die Aktivierung durch Dosen von ca. 200 mg/kg erreicht.</p>	<p>in Kombination mit verschiedenen Terpenen</p>
<p>Navarro G, Gonzalez A, Sánchez-Morales A, et al. Design of Negative and Positive Allosteric Modulators of the Cannabinoid CB2 Receptor Derived from the Natural Product Cannabidiol. <i>J Med Chem</i>. 2021;64(13):9354-9364. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00561</p>	<p>Mithilfe von strukturellen Untersuchungen des <b>CB2 Rezeptors</b> konnten aus natürlichem Phyto-CBD spezifische Liganden synthetisiert werden, um gezielt CB2 zu aktivieren oder deaktivieren, um Nebenwirkungen, durch zum Beispiel die Aktivierung von CB1, zu minimieren. Diese bieten gute Ansatzpunkte für Cannabinoid-basierte Medikamente in der Zukunft mit verringerten Nebenwirkungen.</p>	<p>Biochemische Untersuchung und Synthese von neuen Rezeptor-Liganden aus CBD</p>
<p>Walsh, K.B.; McKinney, A.E.; Holmes, A.E. Minor cannabinoids: Biosynthesis, molecular pharmacology and potential therapeutic uses. <i>Front. Pharmacol.</i> 2021,12, 777804.</p>	<p>Literatur Review zur <b>Pharmakologie und dem Potential der wichtigsten geringfügigen Cannabinoide</b>. Präklinische Studien geben Anlass zur weiteren Untersuchung geringfügiger Cannabinoide zur Behandlung von Schmerzen, Entzündungen, Neurodegeneration, Krebs und anderen Erkrankungen.</p>	<p>Literatur-Review, narrativ</p>
<p>Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. <i>BMJ</i>. 2021;374:n1034. Published 2021 Sep 8. doi:10.1136/bmj.n1034</p>	<p>Cannabis wurde in den einbezogenen Studien oral oder topisch angewendet für einen Monat bis maximal 5,5 Monate. Durch orales Cannabis erlebten Patient:innen <b>signifikant geringere Schmerzen</b>. Ebenfalls gab es eine <b>Verbesserung der physischen Funktionalität der Patient:innen</b>. Es kann im Schnitt eine <b>Verbesserung der Schlafqualität</b> festgestellt werden. Es wurden im Schnitt keine Verbesserungen der sozialen Funktionen und Emotionen festgestellt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Schwindel (9%) und Schläfrigkeit (5%), eingeschränkte Aufmerksamkeit (3%), Erbrechen (3%) und kognitive Einschränkung (2%). Die Autor:innen schlussfolgern, dass es moderate bis starke Evidenz gibt, dass orales Cannabis zu einer signifikanten, aber im Schnitt geringen Verbesserung der Schmerzen, physischen Funktionalität und Schlafqualität bei Patient:innen mit chronischen Schmerzen führt.</p>	<p>Systematische Literatur Review und Meta-Analyse, n = 29 randomisierte, placebo-kontrollierte Studien</p>

2020

Zitation	Kernaussage	Methodik
Müller-Vahl, K. R. & Grotenhermen, F. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin. (Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2020).	<b>Praxisbasierte Informationen zur Nutzung von Medizinalcannabis</b> und Cannabinoidarzneimitteln von zwei bekannten Ärzt:innen in Deutschland mit viel Erfahrung. Pharmakokinetik und Wirkweise, Dosierung, Wechselwirkung werden beschrieben und Nebenwirkungen diskutiert.	Literatur-Review, Expert:innenwissen
Murray S, Oderoha E, O’Shea M, Chew B, Kim S, Geoghegan L, Kennedy C. PSY28 The Effect of Medicinal Cannabis on Quality of Life in the Management of NON-Cancer Chronic PAIN: A Systematic Review. Value in Health 2020; 23, S747–S748.doi:10.1016/j.jval.2020.08.2036	Insgesamt konnte in <b>4 (aus 6) Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität</b> der Patient:innen mit chronischen Schmerzen festgestellt werden.	Systematische Literatur-Review; 6 Studien
Yang Y, Vyawahare R, Lewis-Bakker M, Clarke HA, Wong AHC, Kotra LP. Bioactive Chemical Composition of Cannabis Extracts and Cannabinoid Receptors. Molecules. 2020;25(15):3466. Published 2020 Jul 30. doi:10.3390/molecules25153466	Diese Studie liefert <b>Einblicke in das Bindungsverhalten von THC, CBD, THCA und CBDA an CB1 und CB2 Rezeptoren</b> , alleine und in Kombination. Die Forscher zeigen, dass in bestimmten Verhältnissen und Mischungen Cannabinoide die Wirkung des anderen verstärken, aber auch abschwächen können. Dies liefert Erklärungen für die unterschiedlichen Wirkungen verschiedener Cannabis-Kultivare mit gleichen THC- oder CBD-Gehalt, aber anderen weiteren Inhaltsstoffen.	Analyse der Inhaltsstoffe CBD, THC, THCA und CBDA in 59 Cannabis Proben mit anschließender in vitro Analyse des spezifischen Bindungsverhaltens an CB1 und CB2

## 2018

Zitation	Kernaussage	Methodik
Navarro G, Reyes-Resina I, Rivas-Santisteban R, et al. Cannabidiol skews biased agonism at cannabinoid CB1 and CB2 receptors with smaller effect in CB1-CB2 heteroreceptor complexes. <i>Biochem Pharmacol.</i> <b>2018</b> ;157:148-158. doi:10.1016/j.bcp.2018.08.046	Diese Studie liefert zahlreiche <b>Aufklärungen zu Bindungsverhalten von Cannabinoiden</b> . THC wirkt als selektiver CB1-Agonist, genau wie CP-99540. THC aktivierte das an CB2 gekoppelte G-Protein nicht. Diese Selektivität für CB1 von THC war schwächer in Zellen, in denen beide Rezeptoren exprimiert wurden (CB1-CB2-Heteromer). CBD wirkte als allosterischer Modulator und veränderte die Wirkung von Liganden qualitativ und/oder quantitativ. CBD beeinflusste besonders das Bindungsverhalten von Anandamid an CB1 und CB2.	Präklinische Studie, zwei natürliche Liganden im Vergleich zu zwei synth. Liganden im Vergleich zu CBD (100nM)

## 2017

Zitation	Kernaussage	Methodik
Soares VP, Campos AC. Evidences for the anti-panic actions of cannabidiol. <i>Curr. Neuropharmacol.</i> 2017, 15, 291–299	Sowohl präklinische, als auch klinische Studien an gesunden Teilnehmer:innen belegen klar die <b>angstlösende Wirkung von CBD</b> . Weitere klinische Studien an Patient:innen sind angemessen.	Literatur-Review, präklinische und klinische Studien

## 2015

Zitation	Kernaussage	Methodik
Owens B. Drug development: The treasure chest. <i>Nature.</i> 2015;525:S6–S8. doi: 10.1038/525S6a.	Bericht der Ergebnisse der jährlichen <b>Konferenz der International Cannabinoid Research Society (ICRS)</b> . Informationen zu dem Potential der Cannabinoide und anderer Cannabis Inhaltsstoffe zur zukünftigen Arzneimittelentwicklung. Bericht liefert Beschreibung des grundlegenden Wirkmechanismus der Cannabinoide.	Expert:innen-Panel

<p>Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in JAMA. 2015 Aug 4;314(5):520] [published correction appears in JAMA. 2015 Aug 25;314(8):837] [published correction appears in JAMA. 2015 Dec 1;314(21):2308] [published correction appears in JAMA. 2016 Apr 12;315(14):1522]. JAMA. 2015;313(24):2456-2473.</p>	<p>Es gab mäßig gute Belege für die Verwendung von Cannabinoiden zur Behandlung von <b>chronischen Schmerzen und Spastizität</b>. Es gab Hinweise von geringer Qualität darauf, dass Cannabinoide mit Verbesserungen bei <b>Übelkeit und Erbrechen</b> aufgrund von <b>Chemotherapie, Gewichtszunahme bei HIV-Infektion, Schlafstörungen und Tourette-Syndrom</b> in Verbindung gebracht wurden. Cannabinoide wurden mit einem <b>erhöhten Risiko für kurzfristige Nebenwirkungen</b> in Verbindung gebracht.</p>	<p>Systematische Literatur-Review und Meta-Analyse (6.462 Teilnehmer aus 79 Studien)</p>
---	---	--

## 2011

Zitation	Kernaussage	Methodik
<p>Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011;163(7):1344-1364. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x</p>	<p>Diese <b>Review untersucht das therapeutische Potential der Terpene</b> Limonen, Myrcen, <math>\alpha</math>-Pinen, Linalool, <math>\beta</math>-Caryophyllen, Caryophyllenoxid, Nerolidol und Phytol, welche aus demselben Vorläufer-Molekül wie die Cannabinoide entstehen. Die Terpene weisen großes therapeutisches Potential auf und tragen zum Entourage-Effekt bei. Synergieeffekte bei der Behandlung von Schmerzen, Entzündungen, Depressionen, Angstzuständen, Sucht, Epilepsie, Krebs, Pilz- und bakteriellen Infektionen, welche durch Interaktionen von Terpenen und Cannabinoiden entstehen, werden analysiert.</p>	<p>Literatur-Review, narrativ</p>



## 2010

Zitation	Kernaussage	Methodik
Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. Neuropsychopharmacology. 2010;35(9):1879-1885.	Personen, die Cannabis mit höherem CBD:THC Verhältnis konsumierten, reagierten weniger auf Nahrungs- und Cannabis-Stimuli, die mit Abhängigkeit in Verbindung stehen. Es konnte ebenfalls festgestellt werden, dass das Verlangen nach erneutem Konsum, welches durch Cannabis-Stimuli gemessen wurde, bei Personen, die Cannabis mit höherem CBD:THC Verhältnis konsumierten, schwächer war. Es wird geschlussfolgert, dass <b>CBD einen guten Ansatzpunkt bietet</b> , um Cannabis-Abhängigkeit (CUD) zu behandeln bzw. zu verhindern.	Beobachtungsstudie, prospektiv ; n = 94 Teilnehmer

## 2007

Zitation	Kernaussage	Methodik
Mechoulam, R.; Peters, M.; Murillo-Rodriguez, E.; Hanus, L.O. Cannabidiol—Recent advances.Chem. Biodivers. <b>2007</b> ,4,1678–1692.	<b>CBD fungiert als allosterischer Modulator von Opioidrezeptoren, zeigt Interaktionen mit Zytokinen und hat Auswirkungen auf den Schlaf.</b> Das therapeutische Potential von CBD im Zusammenhang mit Neuroprotektion, Einsatz bei zerebraler Ischämie, Einsatz bei Diabetes (Typ I), antiemetische und Anti-Brechreiz-Effekte, angstlösende Wirkungen, Einsatz bei rheumatoider Arthritis und Einsatz bei Krebs wird diskutiert und mit Literatur belegt.	Literatur-Review