

## Zur klinischen Wirksamkeit von Präparaten aus dem Hanf

Julia Vlachojannis, Sigrun Chrubasik-Hausmann  
Institut für Rechtsmedizin, Universität Freiburg

### ZUSAMMENFASSUNG

Unter den vielen im Hanf enthaltenen Cannabinoiden befinden sich das psychotrop wirkende Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), das vermutlich einen Teil der negativen zentralen Wirkungen des THCs kompensiert. Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Cannabinoide bei verschiedenen Erkrankungen hilfreich sein könnten. Dennoch ist die Datenlage zur Evidenz der Wirksamkeit der Cannabinoide noch immer unzureichend. Medizinalhanf, teil- oder vollsynthetische Substanzen wie CBD, Dronabinol, Nabillon (ein THC-Agonist) waren bei neuropathischen Schmerzen Placebo nur marginal überlegen. Auch bei Tumorschmerzen, rheumatischen und gastrointestinalen Schmerzen und bei Appetitlosigkeit aufgrund von Krebs oder AIDS ist die Wirksamkeit der Cannabinoide noch nicht ausreichend belegt. In den USA wurde kürzlich das nahezu 100% CBD enthaltende Epidiolex® für die Indikation epileptische Anfälle bei Kindern, die an seltenen Erkrankungen leiden, von der Gesundheitsbe-

hörde zugelassen. Eine Metaanalyse von 4 Studien bei Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom zeigt, dass die Anfallshäufigkeit unter Epidiolex® 10 mg/Tag etwa 20% geringer war als unter Placebo. Die unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Wirkungen beruhten zum Teil auf der Ko-Medikation. Zu anderen Indikationen wie Psychosen, Angstzuständen, neurodegenerativen Erkrankungen und zur Entwöhnung von Nikotin- und Cannabis-Abusus liegen nur Pilotstudien vor, die bis zu 50 mg/kg CBD/Tag eingesetzt haben.

Damit THC-haltige Cannabisprodukte oder das nicht psychotrop wirkende CBD im therapeutischen Alltag sinnvoll eingesetzt werden können, bedarf es weiterer Studien guter Qualität, die die Wirkgröße bei den einzelnen Indikationen, die Tagesdosen und das Ausmaß an unerwünschten Wirkungen definieren.

### Schlüsselwörter

Cannabinoid, Tetrahydrocannabinol, THC, Cannabidiol, CBD, Schmerzen, Epilepsie

## Cannabinoid

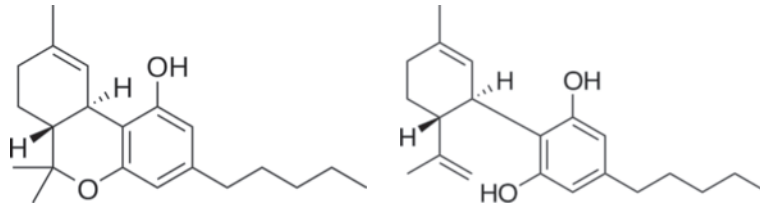
Die Hanfdroge *Cannabis sativa* L. (► **Abb. 1**) enthält mehr als 100 Cannabinoide, darunter  $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) (► **Abb. 2**) und Cannabinoide vom Cannabigerol-, Cannabichromen-,  $\Delta^8$ -trans-Tetrahydrocannabinol-, Cannabicyclol-, Cannabielsoin-, Cannabinol-, Cannabinodiol- und Cannabitriol-Typ. Hanfpflanzen können als Hauptcannabinoid ganz unterschiedliche Cannabinoide enthalten. Je nach Ausgangsmaterial kann die klinische Wirkung der Hanfprodukte deshalb sehr unterschiedlich sein. Das aus den Früchten hergestellte fette Samenöl enthält keine Cannabinoide (Literatur in [6]).

THC ist eine psychoaktive Substanz, deren Aufnahme mit unerwünschten zentralen Cannabiswirkungen korreliert. CBD besitzt keine psychoaktive Wirkung und kompensiert vermutlich einen Teil der negativen zentralen Wirkungen des THCs, z. B. THC-induzierte Angstzustände, Depressionen, Psychosen und Hirnleistungsstörungen. Allerdings konnten dies nicht alle Untersuchungen belegen (Literatur in [6], [9]). Weitere Untersuchungen zur Interaktion zwischen THC und CBD sind deshalb erforderlich, wobei auch berücksichtigt werden muss, dass oral verabreichtes CBD

nur eine geringe Bioverfügbarkeit besitzt. Gefordert werden standardisierte CBD-Präparate mit Angaben zu geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Daten. Darüber hinaus muss untersucht werden, welche Faktoren (z. B. Adipositas, genetische Faktoren, Erkrankungen etc.) die Resorption und den Metabolismus von CBD beeinflussen [17], [18].



► **Abb. 1** Weibliche Blüte von *Cannabis sativa*. Quelle: Bobske



► **Abb. 2** Strukturformeln von  $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol (THC) (l.) und Cannabidiol (CBD) (r.)

## Wirkungsmechanismus

Im Unterschied zu THC besitzt CBD nur eine geringe Affinität zu den zentralen Cannabinoid-Rezeptoren CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub>. Am CB<sub>2</sub>-Rezeptor löst CBD eine inverse agonistische Reaktion aus, am Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TPVR-1)-Rezeptor hat es eine Wirkung wie Capsaicin, was die Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen erklären könnte. Darüber hinaus wirkt CBD über  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren. Die Bindung an die serotoninergeren 5-Hydroxytryptamin (HT)-1A-Rezeptoren könnte die antidepressive Wirkung erklären. Am G Protein-Coupled Receptor (GPR)55-Rezeptor wirkt CBD antagonistisch (Literatur in [6]).

## Experimentelle Untersuchungen

In-vitro- und tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Cannabinoide unter anderem bei der Alzheimer- und der Parkinson-Erkrankung, bei Multipler Sklerose, Epilepsie, Schmerzen, Ängsten/Depressionen, Krebs und entzündlichen Erkrankungen hilfreich sein könnten (► Infobox, Literatur in [6]).

### CBD-PROFIL

Pharmakologische Wirkungen von CBD mit noch nicht überzeugend definierter klinischer Relevanz:

- antiepileptisch
- antioxidativ
- antientzündlich
- antipsychotisch
- anxiolytisch
- antidepressiv
- schlaffördernd

## Klinische Studien bei Schmerz-Syndromen und in der Palliativmedizin

Aus randomisiert kontrollierten Studien geht hervor, dass die schmerzlindernde Wirkung von Cannabinoiden (Medizinalhanf [getrocknete Hanfblüten], teilsynthetisch [aus der Cannabispflanze extrahiert und chemisch

aufbereitet] oder vollsynthetisch hergestellte und oral oder nasal zugeführte Cannabinoide [z.B. CBD, Dronabinol, Nabilon]) bei neuropathischen Schmerz-Syndromen Placebo nur marginal überlegen war, und dass unter der Behandlung mit Cannabinoiden mehr unerwünschte Wirkungen auftraten als unter Placebo. Bei Einnahme von Antikonvulsiva und HIV-Proteasehemmern, die oft bei neuropathischen Schmerzen verordnet werden, ist mit Wechselwirkungen zu rechnen, da die Cannabinoide mit den Cytochromen P450 2C9 und -3A4 interagieren. Auch eine Metaanalyse aus einem systematischen Review, das prospektive Langzeitbeobachtungsstudien mit Medizinalhanf bzw. mit THC/CBD-Spray einbezog, kam zu dem Schluss, dass bei neuropathischen Schmerzen die Wirksamkeit der Cannabinoide nur gering ist. Bei Tumorschmerzen, rheumatischen und gastrointestinalen Schmerzen oder bei Appetitlosigkeit durch Krebsleiden oder AIDS ist die Wirksamkeit für Nabilon, Medizinalhanf und THC/CBD-Spray nicht ausreichend belegt. Die Therapie mit Cannabisprodukten ging mit zentralnervösen und psychiatrischen unerwünschten Wirkungen einher. Die Autoren weisen auf die Diskrepanz zwischen der öffentlichen Wahrnehmung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisprodukten in der Schmerz- und Palliativmedizin und den Ergebnissen von systematischen Übersichtsarbeiten und prospektiven Beobachtungsstudien gemäß den Standards der evidenzbasierten Medizin hin [10], [30].

### Neuropathische Schmerzen

Drei systematische Reviews schlossen bis zu 25 randomisierte klinische Studien mit 1837 Teilnehmern und einer Studiendauer von 5 Stunden bis 15 Wochen ein. In der Metaanalyse zur Anwendung von Medizinalhanf wurde eine klinisch relevante „number needed to treat for an additional benefit“ (NNTB) von 6 für eine Schmerzreduktion von mindestens 30% errechnet. Die durchschnittliche Schmerzreduktion aber unterschied sich nicht zwischen den Patienten, die Medizinalhanf oder Placebo erhalten hatten. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Medizinalhanf allenfalls kurzfristig (Dauer der analysierten Studien 1–14 Tage) neuropathische Schmerzen reduziert. Bei der Anwendung von THC/CBD-Spray zur Behandlung neuropathischer Schmerzen war nach Meinung der Autoren

die NNTB für eine mindestens 30%ige Schmerzreduktion klinisch nicht relevant [10]. Auch bei Patienten mit Multipler Sklerose, die oft unter neuropathischen Schmerzen leiden, lässt sich der Behandlungserfolg noch nicht endgültig einschätzen. Nielsen und Mitarbeiter [20] bewerteten 11 systematische Reviews und kamen zu dem Schluss, dass die qualitativ besseren Reviews einen Wirksamkeitstrend bezüglich Schmerzen oder Spastik erkennen ließen. Und auch Petzke und Mitarbeiter [22] fordern, dass die Wirkgröße dringend in Studien mit einem konfirmatorischen Design ermittelt werden sollte.

### Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen

Ausgewertet wurden 4 randomisiert kontrollierte Studien: In einer wurden 58 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit THC/CBD-Spray behandelt, in 3 mit dem synthetischen THC-Analogen Nabilon zur Linderung der Schmerzen (72 Fibromyalgie-Patienten in 2 Studien, bzw. 30 Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen). Aufgrund der Ergebnisse war die Wirksamkeit nicht ausreichend, um Cannabinoide zur Behandlung von Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen zu empfehlen [26].

### Viszerale Schmerzen

Eine 8 Wochen dauernde Studie untersuchte Medizinalhanf als Joint im Vergleich zu einer nicht-THC-haltigen Zigarette bei 21 Patienten mit Morbus Crohn. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Remissionsrate und in der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen. In der Verum-Gruppe waren die Bauchschmerzen ein wenig mehr gelindert und der Appetit gesteigert. In einer Studie über 3 Monate bei 65 Patienten mit Schmerzen aufgrund einer chronischen Pankreatitis war die orale Gabe von THC Placebo nicht überlegen. Weitere Studien guter Qualität sind erforderlich, um klären zu können, ob Cannabinoide bei viszeralen Schmerzen und beim Morbus Crohn hilfreich sind [13], [29].

### Tumorschmerzen

In 2 Studien mit insgesamt 307 Patienten (Studiendauer 2 bzw. 3 Wochen) fand sich eine nur marginale Besserung der Schmerzen zwischen den gepoolten Verum- und Placebodatensätzen und kein Unterschied bei den Schlafstörungen [19]. Weitere Studien müssen zeigen, ob sich die Lebensqualität der Patienten klinisch relevant verbessern lässt. Aufgrund der spärlichen Daten kann derzeit keine Empfehlung für den bevorzugten Einsatz von Cannabinoiden bei Tumorschmerzen gegeben werden [10].

### Bei Appetitmangel und Gewichtsabnahme

Für den Einsatz der Cannabinoide zur symptomatischen Therapie von Appetitverlust und Gewichtsabnahme bei HIV/AIDS (350 Patienten, Studiendauer bis zu 12 Wochen), bei Krebserkrankungen (441

Patienten) und bei Demenzkranken (15 Patienten) ist die Wirksamkeitsevidenz nicht ausreichend [10].

## Prospektive Langzeitbeobachtungsstudien

Bis heute liegen 3 Studien vor: (1) eine über 38 Wochen mit THC/CBD-Spray bei 380 Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie bzw. neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese, (2) eine über ein Jahr mit standardisiertem medizinischem Cannabis (12,5% THC) bei 215 Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen (Kontrollgruppe 216 Schmerzpatienten, die kein medizinisches Cannabis erhielten) und (3) eine über ein Jahr mit Medizinalhanf bei 216 Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen. Bis zu 20% der Patienten brachen die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen ab. Bei bis zu 11% traten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf [10]. Weitere Studien guter Qualität sind erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit bei Langzeitbehandlung beurteilen zu können. Nicht zu unterschätzen ist die Induktion von Psychosen durch Cannabis [11]. Es wird deshalb empfohlen, Cannabinoide nach dem Prinzip des „start low and go slow“ zu verordnen und die Patienten engmaschig hinsichtlich erwünschter und möglicher unerwünschter Wirkungen zu überwachen [16].

## Auf CBD standardisierter Hanfextrakt

Der im Hanf wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoff CBD wird mit Cannabis- oder E-Zigaretten (Dampf) inhaliert oder kann per Mundspray oder oral zugeführt werden. So gibt es ein Öl, das ausschließlich CBD enthält (weder THC noch Terpene) und einen auf CBD standardisierten Extrakt ohne THC [14].

Die FDA hat kürzlich Epidiolex® (enthält nahezu 100% CBD) als Orphan-Arzneimittel zugelassen. Der THC-Gehalt beträgt weniger als 0,1%. Da CBD nur ein geringes Abhängigkeitspotenzial besitzt, wurde es von der FDA der Rubrik von Codein zugeteilt. Indikation: „Epileptische Anfälle bei Kindern im Alter >2 Jahre mit seltenen Erkrankungen“ [7]. Zur Wirksamkeitsbeurteilung lagen der FDA 3 randomisierte Doppelblindstudien vor, in die 516 Kinder mit Lennox-Gastaut-Syndrom oder Dravet-Syndrom einbezogen wurden. Beide Erkrankungen sind genetisch bedingt und durch schwere epileptische Anfälle mit dadurch eingeschränkter Lebensqualität charakterisiert ([www.fda.gov/newsevents/newroom/pressannouncements/ucm611046.htm](http://www.fda.gov/newsevents/newroom/pressannouncements/ucm611046.htm)). Die empfohlene Tagesdosis für Epidiolex® beträgt 10 mg, als maximale Tagesdosis werden 20 mg angegeben. Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Wirkungen umfassten Schläfrigkeit, Abnahme des Appetits, Durchfall, Anstieg der Leberenzyme, ein Gefühl von Müdigkeit und

Schwäche, Hautausschlag, Schlafstörungen und Infektionen. Wie bei allen Antiepileptika müssen auch Suizidgedanken, Agitation, Depressionen, Aggressionen und Panikattacken in Betracht gezogen werden. Bei schwerer Leberschädigung können Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Anorexie und Gelbsucht mit dunklem Urin auftreten. Ein Review aus dem Jahr 2017 betont, dass die unerwünschten Wirkungen unter CBD aber geringer waren als unter der üblichen Medikation für die entsprechenden Indikationen [12].

In einer Studie hatte die Anzahl der epileptischen Anfälle um 44% abgenommen (vs. 22% unter Placebo). Die Dosis betrug im Einzelfall bis zu 20mg pro Tag, die Behandlungszeit 14 Wochen (2 Wochen Titration zur Auffindung der optimalen Dosis, anschließend Behandlung über 12 Wochen) (<https://www.epidiolex.com/seizure-reduction-and-risk-information/dravet>). Epidiolex® wurde von 93% der Patienten zusätzlich zu mindestens 2 weiteren Antiepileptika eingenommen, meist Clobazam, Valproat oder Stiripentol. In einer zweiten Studie konnte gezeigt werden, dass die 20mg-Tagesdosis zu einer stärkeren Reduktion der Anfälle führte (42% vs. 37% unter Einnahme von 10mg Epidiolex® vs. 17% unter Placebo). Die 20mg-Dosis ging aber mit einer höheren Inzidenz an unerwünschten Wirkungen einher [5], [21], [28].

Heute liegt zur Add-on-Behandlung des Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndroms mit Epidiolex® eine Metaanalyse mit 4 Studien an insgesamt 550 Patienten vor [15]. Die Anfallshäufigkeit unter Epidiolex® war um etwa 20% geringer als unter Placebo-Add-On (19,5% bei 10mg und 19,9% bei 20mg Epidiolex® pro Tag). Eine Abnahme der Krampfanfälle um mindestens 50% fand sich bei 37% (20mg Epidiolex®) und 21% (Placebo) der Patienten. Bei 11% der Patienten unter Verum musste die Behandlung abgebrochen werden (bei 3% unter Placebo) und häufiger unter der 20mg- als unter der 10mg-Dosis. Ursache des Abbruchs waren bei 9% unerwünschte Wirkungen (unter Placebo: 2%). Als unerwünschte Wirkung trat vor allem Somnolenz auf (25% vs. 7%). Darüber hinaus wurden eine Abnahme des Appetits (20% vs. 5%), Diarrhoe (18% vs. 9%), Fatigue (8% vs. 4%) und ein Anstieg der Transaminasen im Serum (16% vs. 1%) registriert. Die unerwünschten Wirkungen beruhten aber zum Teil auf der Ko-Medikation mit den konventionellen Antiepileptika (Somnolenz, Anstieg der Transaminasen).

Zu anderen Indikationen für CBD liegen nur Pilotstudien vor, wie zur Behandlung schwerer, medikamentös schlecht kontrollierter Psychosen [27], bei Angstzuständen [3], neurodegenerativen Erkrankungen [8], zur Entwöhnung bei Nikotin- und Cannabis-Abusus [24]. Die in einem Review von 35 Studien eingesetzten Tagesdosen betragen bis zu 50mg/kg CBD [18]. Keine davon enthält Angaben zu Plasmakonzentrationen.

In Deutschland, Österreich und der Schweiz gehören THC-haltige Produkte zu den Narkotika. CBD-haltige Produkte unterliegen dagegen keinen gesetzlichen Bestimmungen, sofern sie nicht mehr als 0,2% THC (Deutschland) bzw. weniger als 1% THC (Schweiz) enthalten, bzw. weniger als 0,3% THC und THC-Säure enthalten (Österreich).

## Toxizität

CBD ist sehr lipophil und penetriert rasch die Blut-Hirn-Schranke. Das Cannabinoid ist wenig toxisch und weder teratogen noch mutagen. Bei verschiedenen Tierspezies wurde eine Interaktion von CBD mit Cytochrom P450-Untereinheiten beschrieben [23], doch ist beim Menschen bislang lediglich eine Wechselwirkung mit CYP2C19 gesichert [25].

**Tierexperimentell** hatte CBD keinen Einfluss auf den Blutdruck, die Herzfrequenz und die Körpertemperatur und auch nicht auf psychomotorische Funktionen, die gastrointestinale Transitzeit und die Futteraufnahme [1]. Bei Affen kam es nach intravenöser Gabe hoher Dosen (bis 300mg/kg) zu Tremor, Sedierung, teils zur totalen Erschöpfung, Krampfanfällen und Erbrechen. Während niedrigere Dosen eine Hyperpnoe bewirkten, verursachten hohen Dosen eine Hypopnoe. Dosisabhängig traten Bradykardie und Herzversagen auf. Dosen über 200mg CBD führten zum Atemstillstand. Unter hohen Dosen kam es zur Abnahme des Hodengewichts bzw. zur Zunahme des Gewichts der Eierstöcke. Die orale Gabe von 30, 100 und 300mg pro kg über 90 Tage wurde dagegen klinisch gut vertragen. Die Leber-, Nieren- und Herzgewichte stiegen an und das Hodengewicht nahm ab (auch noch 30 Tage nach Beendigung der CBD-Zufuhr). Hohe Dosen hemmten die Spermatogenese [1]. Eine negative Auswirkung von CBD auf die Fertilität beim Mann ist wahrscheinlich [4].

### Akute Toxizität beim Menschen

15–160mg CBD per os, die Inhalation von 0,15mg/kg oder die intravenöse Gabe von 5–30mg CBD gingen nicht mit Auffälligkeiten einher. Blutdruck, Herzfrequenz, kognitive, psychische und psychomotorische Funktionen wurden nicht beeinträchtigt [1]. Das Abhängigkeitspotenzial nach Gabe von 750mg CBD war im Vergleich zu 30mg Dronabinol oder 3mg Alprazolam minimal [2].

### Chronische Toxizität beim Menschen

10mg CBD über 21 Tage beeinflusste weder neurologische noch klinische oder Laborparameter. Auch wurden bei gesunden Probanden CBD in einer Dosierung von 3mg/kg über 30 Tage und bei Patienten mit Epilepsie 200–300mg pro Tag über 135 Tage gut vertragen ohne Zeichen von Toxizität (neurologisch, körperlich, Labor, EKG, EEG). In einer humanpharmakologischen randomisierten Cross-over-Studie erhielten 15 Patienten mit Huntington-

Erkrankung oral über 6 Wochen entweder 10 mg CBD pro kg oder Placebo. Es fand sich kein Unterschied zu Placebo. In einem Fallbericht erhielt ein Heranwachsender mit Schizophrenie und schweren unerwünschten Wirkungen unter der konventionellen Behandlung mit Antipsychotika über 4 Wochen bis zu 1500 mg CBD pro Tag. Weitere 3 Patienten erhielten entsprechend bis zu 1280 mg CBD pro Tag und weitere 2 Patienten mit bipolarer Störung über 3 Wochen 600–1200 mg CBD pro Tag. Auch andere Studien bestätigen die gute Verträglichkeit von CBD [1].

## ABSTRACT

### Clinical Efficacy of Hemp Preparations

Among the numerous cannabinoids in medicinal cannabis, psychotropic tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) which may partly reverse the negative central effects of THC are of major importance. Experimental studies indicate that cannabinoids may be beneficial in treating various diseases. However, evidence of effectiveness is still insufficient. Compared to medicinal cannabis, partial synthetic or synthetic compounds such as CBD, dronabinol, nabilone (a THC agonist) were only marginally superior than placebo in treating neuropathic pain. Likewise, the effectiveness of cannabinoids in the treatment of pain caused by cancer, rheumatic and gastrointestinal diseases or loss of appetite caused by cancer or AIDS is insufficiently backed by clinical data.

In the US, the FDA has approved the cannabis-based CBD product Epidiolex<sup>®</sup> for the reduction of seizures in children with rare diseases. A meta-analysis including four trials in children suffering from Lennox-Gastaut and Dravet syndromes showed that the frequency of seizures was about 20% lower, when Epidiolex<sup>®</sup> 10 mg/day was used, compared with placebo. Adverse events were caused in part by co-medication. For other indications, e.g. psychosis, anxiety, neurodegenerative diseases and weaning from nicotine or cannabis abuse, only pilot studies are available which investigated CBD doses of up to 50 mg/kg. If THC-containing cannabis products or CBD which is free of psychotropic effects should be employed in the daily routine, further clinical trials of good quality should define the effective size for the individual indications, the daily dosages and the extent of adverse events.

### Key Words

Cannabinoids, tetrahydrocannabinol, THC, cannabidiol, CBD, pain, epilepsy.

### Interessenkonflikt

Sigrun Chrubasik-Hausmann hat von der Fa. Alpinamed (Schweiz) ein Honorar für die Beratung zu *Cannabis sativa* erhalten. Julia Vlachojannis gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Institut für Rechtsmedizin der Universität Freiburg  
Albertstr. 9  
79104 Freiburg  
E-Mail: [sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de](mailto:sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de)

## Literatur

- [1] Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 237–249
- [2] Birnbaum A. How high can patients get on CBD? *Epilepsy Curr* 2019; 19: 382–384. doi: 10.1177/1535759719874408
- [3] Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanera J, Marmar CR. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 825–836
- [4] Carvalho RK, Souza MR, Santos ML et al. Chronic cannabidiol exposure promotes functional impairment in sexual behavior and fertility of male mice. *Reprod Toxicol* 2018; 81: 34–40
- [5] Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: a new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 603–611. doi: 10.1177/1060028018822124
- [6] Chrubasik-Hausmann S. Zur klinischen Wirksamkeit von Präparaten aus dem Hanf. <https://www.uniklinik-freiburg.de/rec-htsmedizin/forschung/phytomedizin.html>
- [7] FDA–U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210365>
- [8] Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 323–333
- [9] Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 2019; 365: 1141
- [10] Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 627–634. doi: 10.3238/arztebl.2017.0627
- [11] Hasan A, von Keller R, Friemel CM et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; doi:10.1007/s00406-019-01068-z [Epub ahead of print]
- [12] Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2017; 2: 139–154
- [13] Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: Evidence from Cochrane Reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 502–509
- [14] Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19: 309–316
- [15] Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2018; 78: 1791–1804
- [16] Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 2477–2482

- [17] Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1365
- [18] Millar SA, Stone NL, Bellman ZD et al. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 1888–1900
- [19] Mücke M, Carter C, Cuhls H et al. [Cannabinoids in palliative care: systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. *Schmerz* 2016; 30: 25–36
- [20] Nielsen S, Germanos R, Weier M et al. The use of cannabis and cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis: A systematic review of reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 8
- [21] O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* 2017; 70 (PtB): 341–348
- [22] Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies. *Schmerz* 2016; 30: 62–88
- [23] Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E et al. [Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther* 2017; 175: 133–150
- [24] Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: A systematic review of the evidence. *Subst Abuse* 2015; 9: 33–38
- [25] Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The potential for pharmacokinetic interactions between cannabis products and conventional medications. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39: 462–471
- [26] Sarzi-Puttini P, Ablin J, Trabelsi A et al. Cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases: pros and cons. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 102409
- [27] Silva TB, Balbino CQ, Weiber AF. The relationship between cannabidiol and psychosis: A review. *Ann Clin Psychiatry* 2015; 27: 134–141
- [28] Thiele EA, Marsh ED, French JA et al.; GWPCARE Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391 (10125):1085–1096
- [29] Volz MS, Siegmund B, Häuser W. [Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids in gastroenterology: a systematic review]. *Schmerz* 2016; 30: 37–46
- [30] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456–2473

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0972-2419>  
 Zeitschrift für Phytotherapie 2020; 41: 182–187  
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0722-348X