

Cannabinoide in der Onkologie

daniel.bueche@kssg.ch

Ziel

- Grundlagen der Cannabionoide
- Stellenwert der Cannabionoide in der Schulmedizin
- Ausblick: Mögliche Ansatzpunkte zum therapeutischen Einsatz von Cannabinoiden unter dem Gesichtspunkt der Integrativen Medizin

CANNABINOIDE: GRUNDLAGEN

Cannabis: a short history



1845	Cannabis is introduced in modern science
1854-1942	Cannabis is listed in the USP as analgesic, antispasmodic
1937	<i>Marihuana Tax Act:</i> Cannabis becomes illegal
1944-1964	Discovery of THC
1970	<i>Controlled Substance Act:</i> Illegality is confirmed
1988-1990	Discovery of cannabinoid receptors
1992-1999	Discovery of the brain endocannabinoid system
2018	Medical use of cannabis legal in 30 States and DC

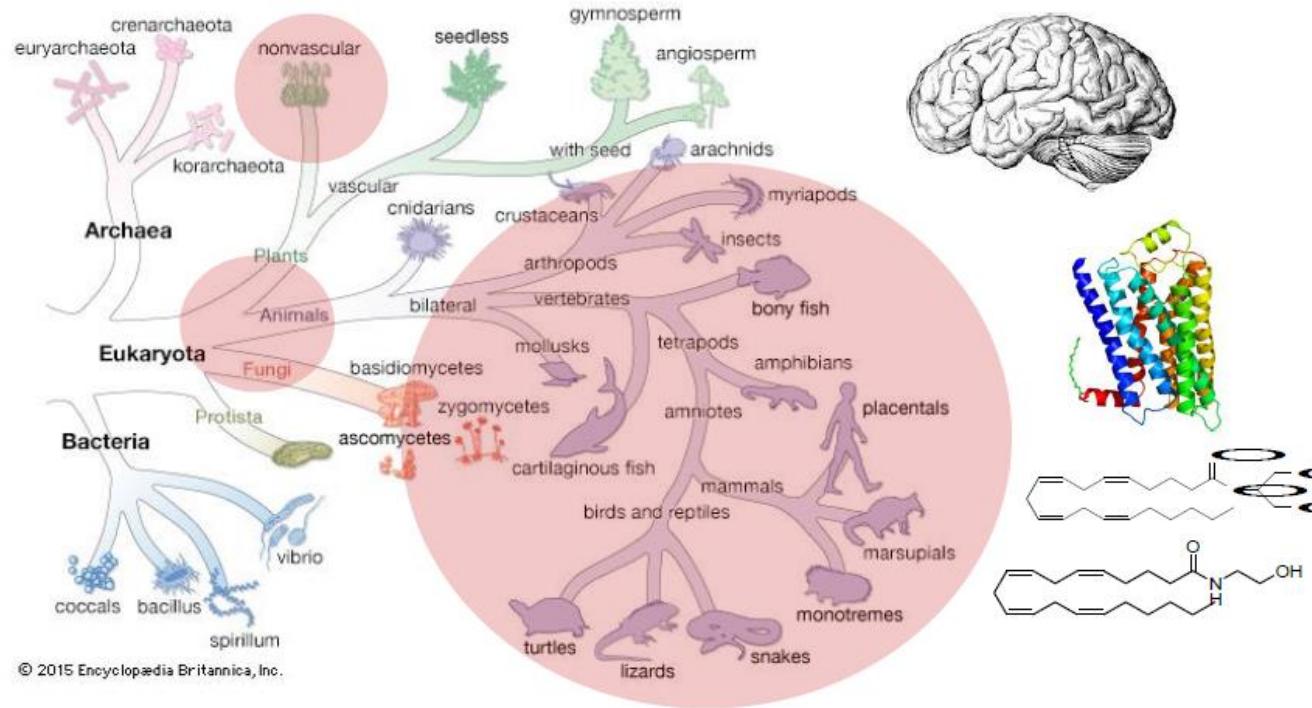
Endocannabinoidsystem

- Rezeptoren
 - CB1-Rezeptoren
 - CB2-Rezeptoren
 - Weitere Rezeptoren
- Endocannabinoide
 - Abkömmlinge der Arachidonsäure

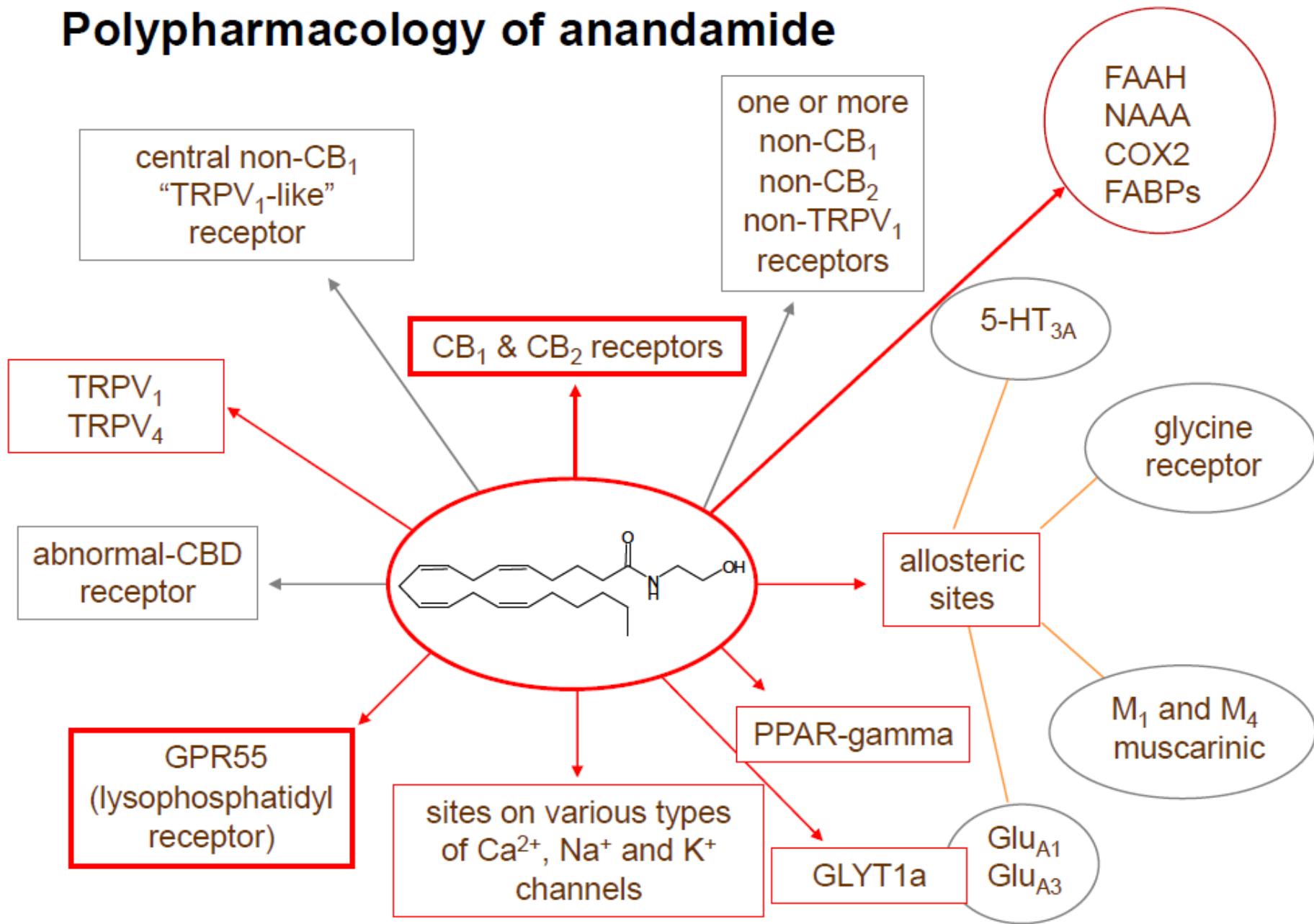
Endocannabinoid-System

übernommen von Gertsch SACM-Tagung 11/2016

Endocannabinoids evolved earlier than CB receptors



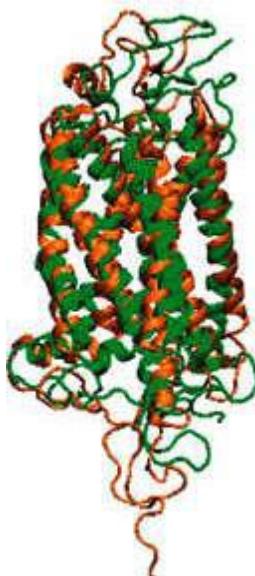
Polypharmacology of anandamide



Zwei Cannabionoid Rezeptoren

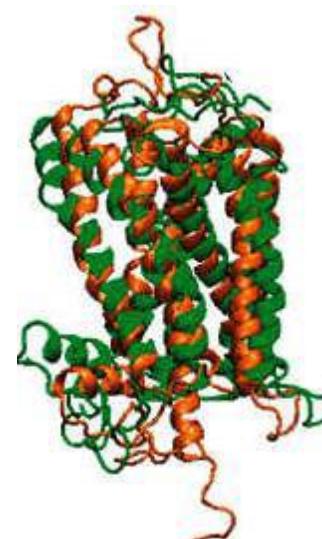
CB1

Hirn, peripher Neurone,
Adipozyten, Hepatozyten u.a



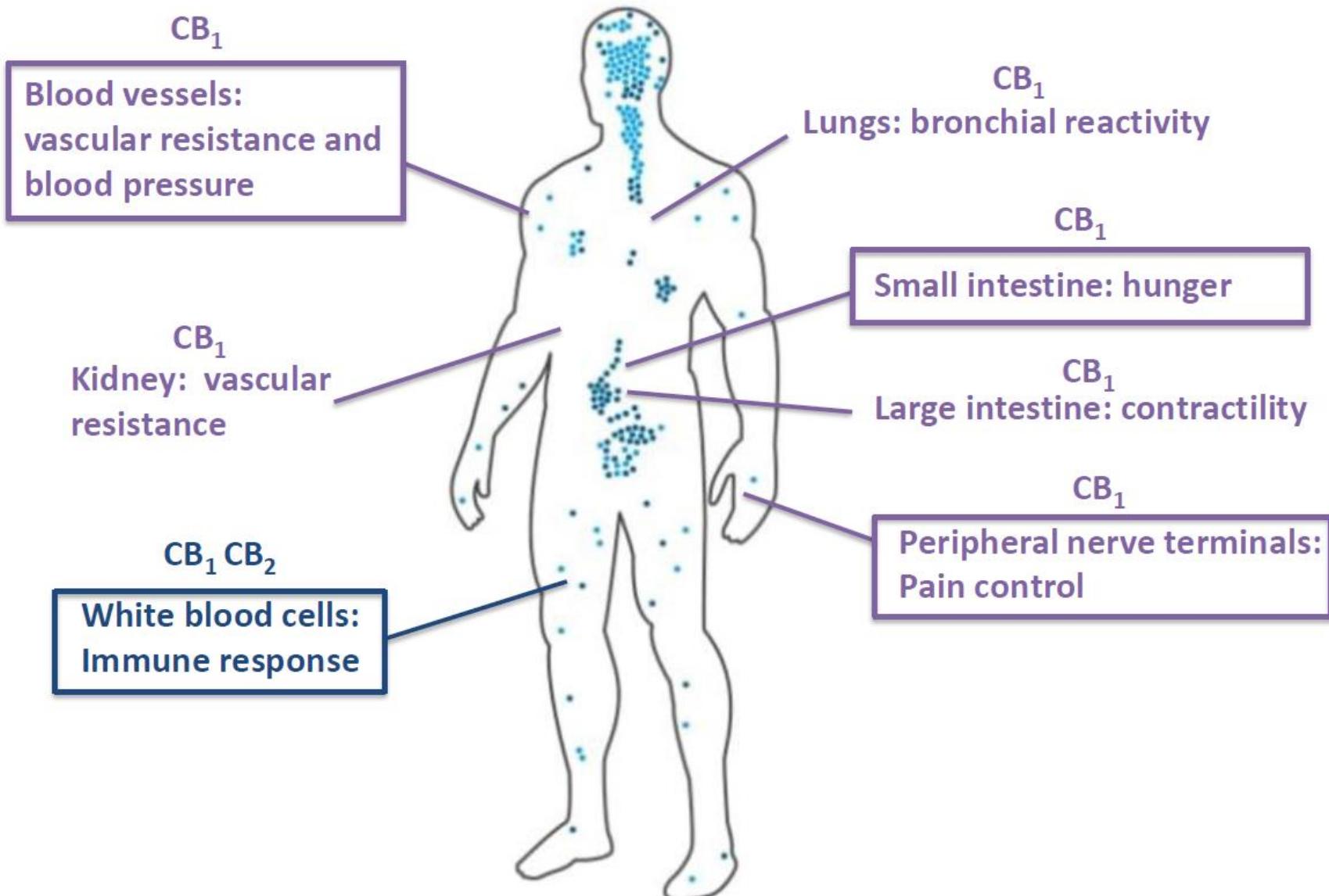
CB2

B-Lymphozyten, Makrophagen



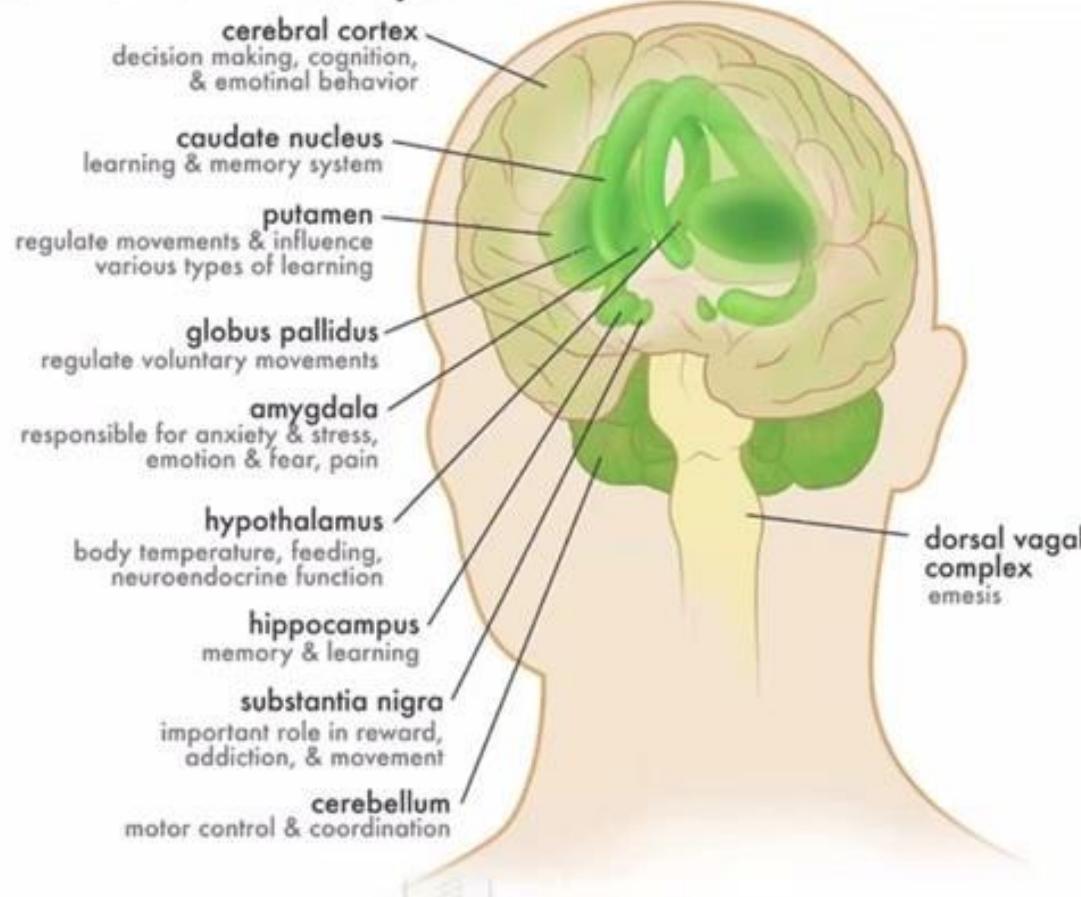
Cannabinoid receptors outside the brain

Two subtypes: CB₁ and CB₂



CB1-Rezeptorenverteilung im ZNS

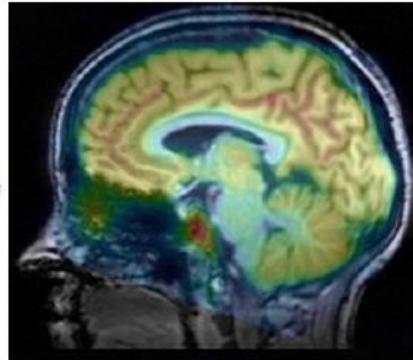
Distribution of CB1 receptors



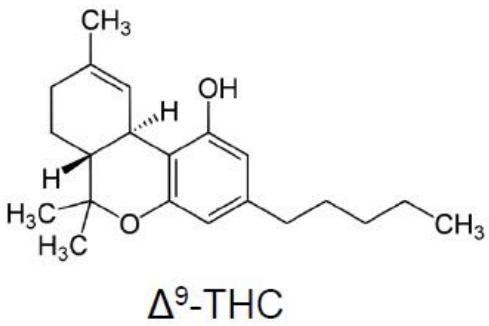
The body's own cannabis



Cannabinoid
receptors



Endocannabinoids



feeding



emotion



pain



memory



reward



SCHULMEDIZIN, PHARMAKOLOGIE

Medizinisches Cannabis

Zu phytotherapeutisch für die moderne Medizin

aber

zu potent für die Integrativmedizin!

Arno Hazekamp Bern Nov 2016

Cannabinoide

Eine Hanfpflanze
enthält:

> 113 Phytocannab

> 120 Terpene

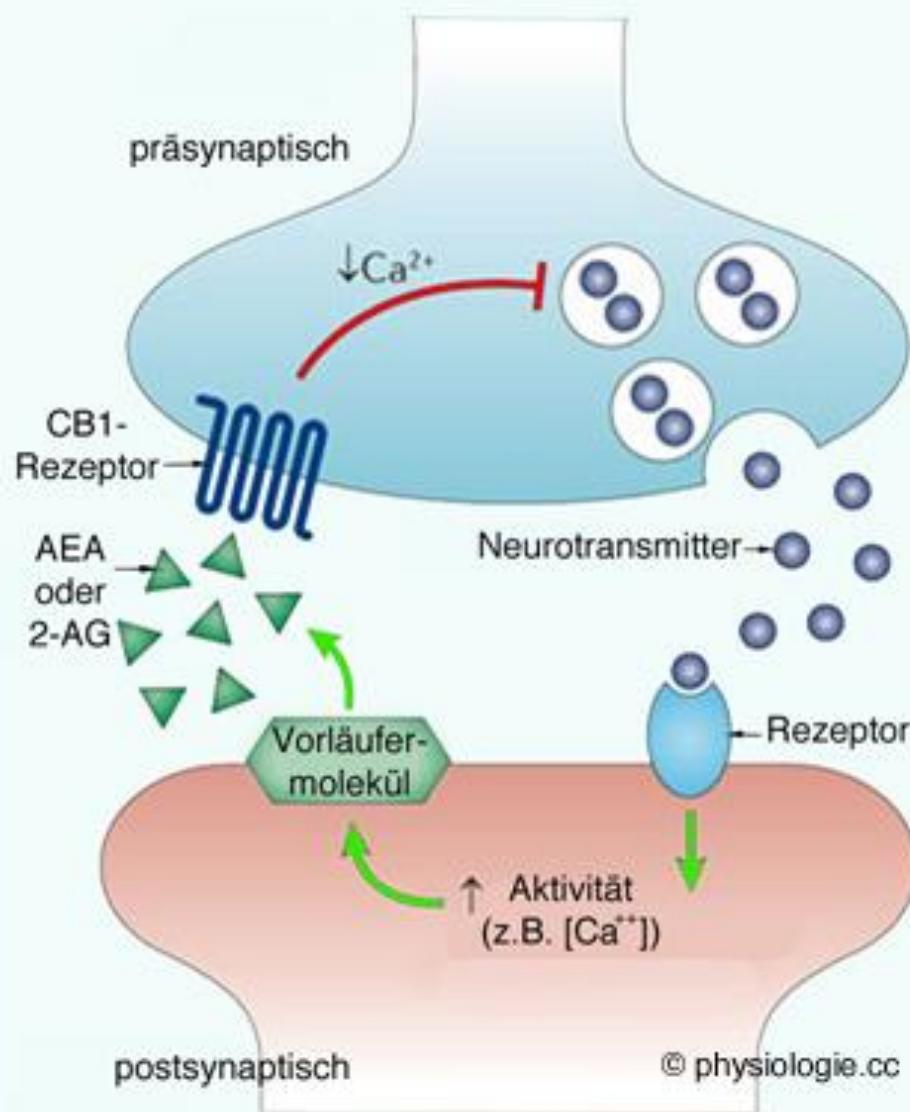
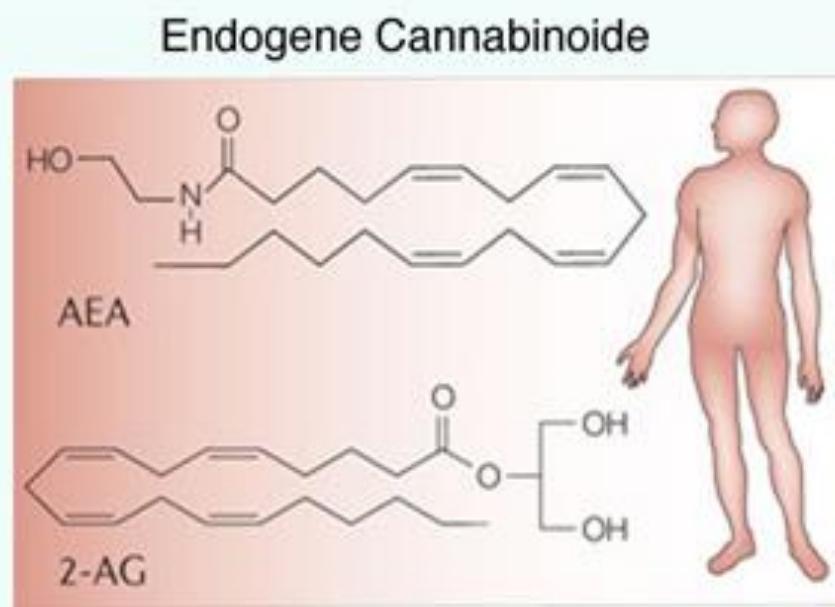
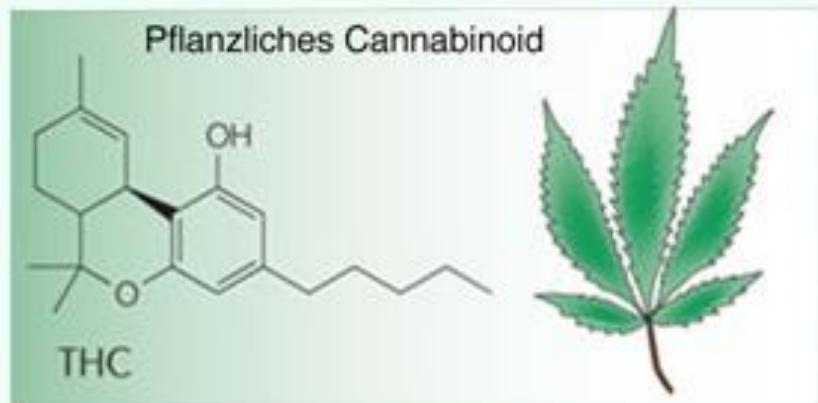
> 21 Flavinoide

Diese sind z.T.
Agonisten z.T.
Antagonisten



Currently analyzed

MONO-TERPENES	SEQUI-TERPENES	CANNABINOIDS
alpha-2-pinene	cis-bergamotene	THCV
beta-2-pinene	beta-caryophyllene (BCP)	CBD
myrcene	trans-bergamotene	CBC
alpha-phellandrene	alpha-guaiene	CBGM
delta-3-carene	aromadendrene	delta 8- THC
beta-phellanderene	alpha-humulene	THC
R-limonene	trans-beta-farnesene	CBG
cineol	gamma-selinene	CBN
cis-ocimene	delta-guaiene	
gamma-terpinene	gamma-cadinene	
terpinolene	eudesma-3,7(11)-diene	+ all acids forms
(-) linalool	gamma-elemene	
beta-fenchol	alpha-gurjunene	
cis-sabinene hydrate	trans-BCP	
camphor	BCP oxide	
borneol	guaiol	
alpha-terpineol	gamma-eudesmol	
thymoquinone	beta-eudesmol	
geraniol	alpha-bisabolol	
thymol		
carvacrol		



Wie wirkt THC?

Das Endocannabinoid-System ist die Eintrittspforte für das THC

- THC wird an Zellmembran aufgenommen
- THC wird in ein biologisch aktives Endocannabinid umgewandelt
- Metabolite: z.T. inaktiv, z.T. aktiv, z.T. aktiv über nicht CB-Mechanismen

Wie wirkt Cannabidiol?

- Wenig Affinität zu den Cannabinoidrezeptoren
 - Rezeptoren **(15%)**: CB2 Partial-Agonist, CB1-negative allosteric modulator, Adenosin, Opioide, Serotonin, Glycin u.a.
- Enzyme **(45%)**: CYP 450, Phospholipase, Cyclooxygenase, Lipooxygenase u.a.
- Ionen-Kanäle **(15%)**: TRPA1; TRPV1,2,3,4; TRPM8; VDAC1
- Transporter **(20%)**: Neurotransmitter, Anandamide, MDRP, Mg-ATPase

Wie wirkt CBD klinisch

Pisanti et al 2017

- **Anxiolytisch, antipsychotisch** (Resstel et al 2009, Almeida 2013, beides Tierverusche)
- **Analgetisch** (Xiong et al 2012)
- **Antiinflammatorisch** (Carrier et al. 2006)
- **Immunomodulatorisch** (Yeshurun et al 2015)
- **Neuroprotektiv, neuroregenerativ** (Hofmann & Frazier 2013)
- **Antioxidativ** (Hampson et al 1998)
- **Antiepileptisch** (Jones et al 2010)
- **Antineoplasitsch** (Ligresti et al 2006)
- **Antiemetisch** (Limebeer et al 2009)
- Stimulanz für **Knochenwachstum** (Kogan et al 2015)

SYMPTOMKONTROLLE DURCH CANNABINOIDE



Cannabinoide als Heilmittel

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrián V. Hernández, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

BEDEUTUNG Die Verwendung von Cannabis und Cannabinoiden als Heilmittel zur Behandlung von Krankheiten und zur Linderung von Symptomen ist weit verbreitet, jedoch ist ihre Wirksamkeit bei spezifischen Indikationen unklar.

ZIEL Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit zu therapeutischem Nutzen und unerwünschten Wirkungen (UW) von Cannabinoiden.

DATENQUELLEN 28 Datenbanken von Beginn bis April 2015.

STUDIENAUSWAHL Randomisierte klinische Studien mit Cannabinoiden bei folgenden Indikationen: Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie, Appetitstimulation bei HIV/AIDS, chronische Schmerzen, Spastizität bei multipler Sklerose oder Paraplegie, Depression, Angststörung, Schlafstörung, Psychose, Glaukom sowie Tourette-Syndrom.

DATENEXTRAKTION UND SYNTHESE Die Studienqualität wurde mittels des «Cochrane Risk of Bias Tool» bewertet. Die einzelnen Review-Etappen wurden von je zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Wo möglich wurden Daten via Metaanalyse unter Nutzung eines Random-Effects-Modells gepoolt.

ZENTRALE OUTCOMES UND MESSUNGEN Patientenrelevante/krankheitsspezifische Outcomes, Alltagsaktivitäten, Lebensqualität, Gesamteinschätzung der Veränderung und UW.

Deutsche Übersetzung des Originalartikels: Whiting, P.F. Wolff, R.F., Desphande, S. et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 313 (24), 2456-2473.

Wofür welche Substanz?

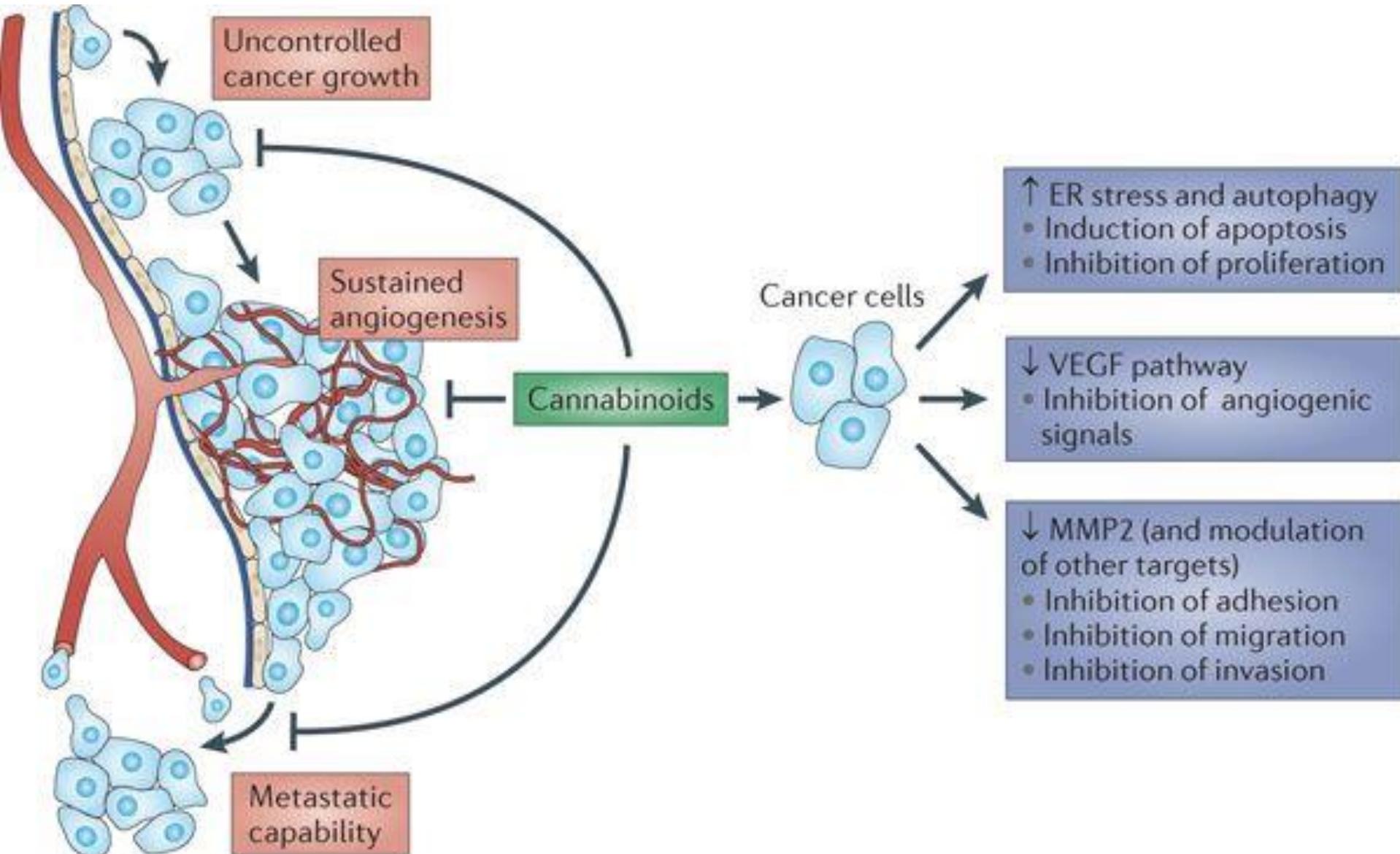
Delta-9-THC

- Analgesie
- Neuroprotektion
- Bronchodilatation
- Muskelrelaxanz
- Antiemese
- Reduktion von β -Amyloid
 - Psychoaktiv
 - Psychotisch
 - Kein COX1 oder COX2 Hemmer

Cannabidiol (CBD)

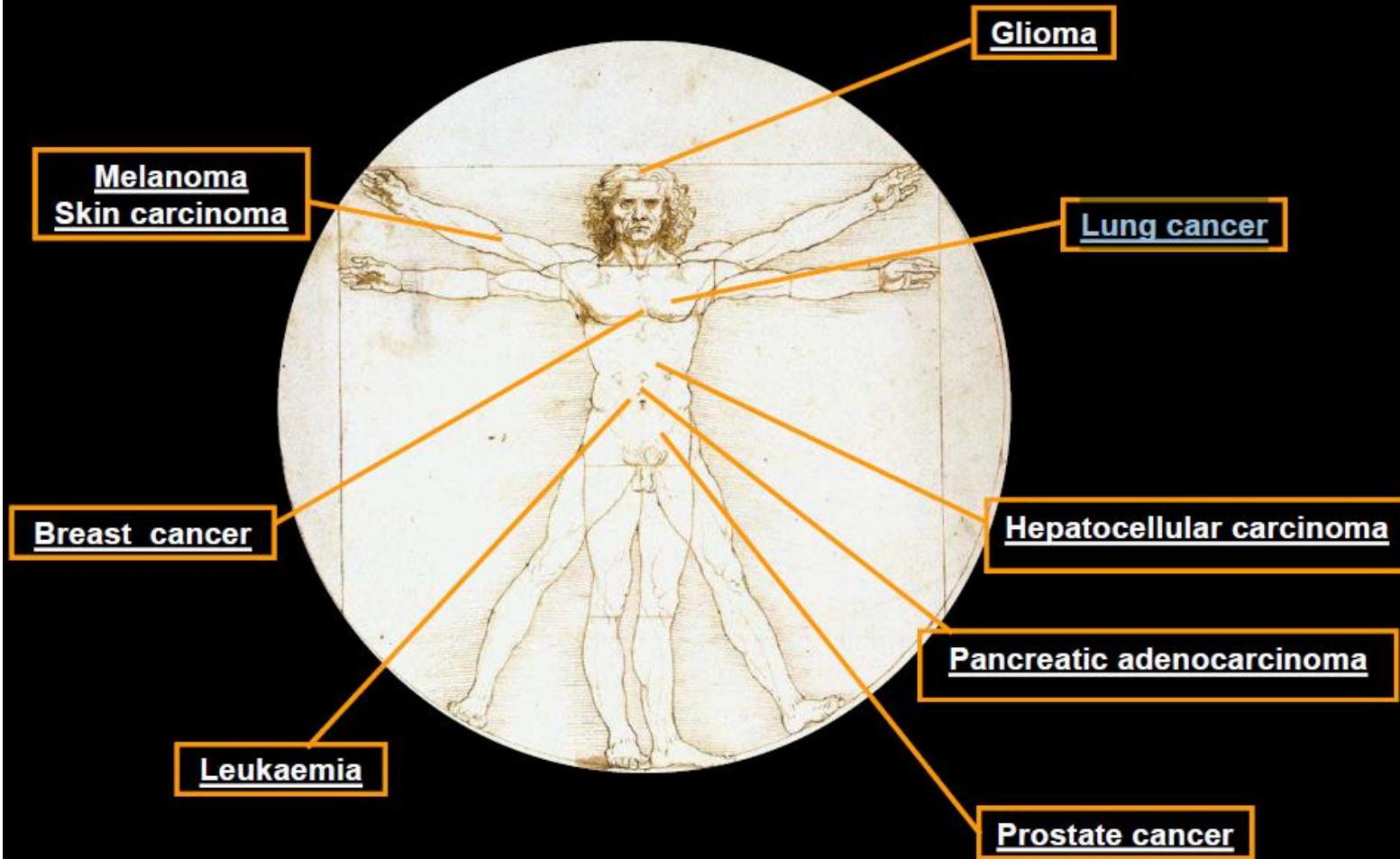
- Analgesie
- Neuroprotektion
- TRPV1-Agonist
- Antipsychotisch
- Entzündungshemmung
 - TNF-a-Hemmer
 - Nicht über COX 1 oder COX 2
- Antikonvulsion
- Anxiolyse
- Zytotoxische Wirkung
- Frakturheilung

ONKOLOGIE UND CANNABINOIDE

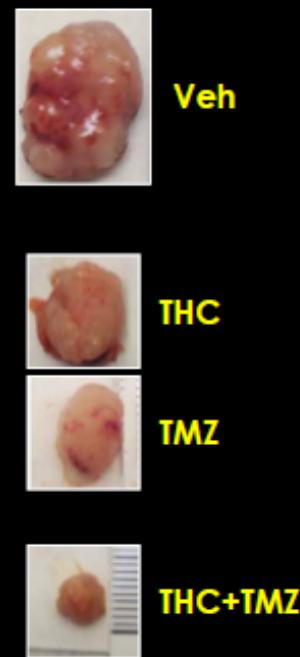
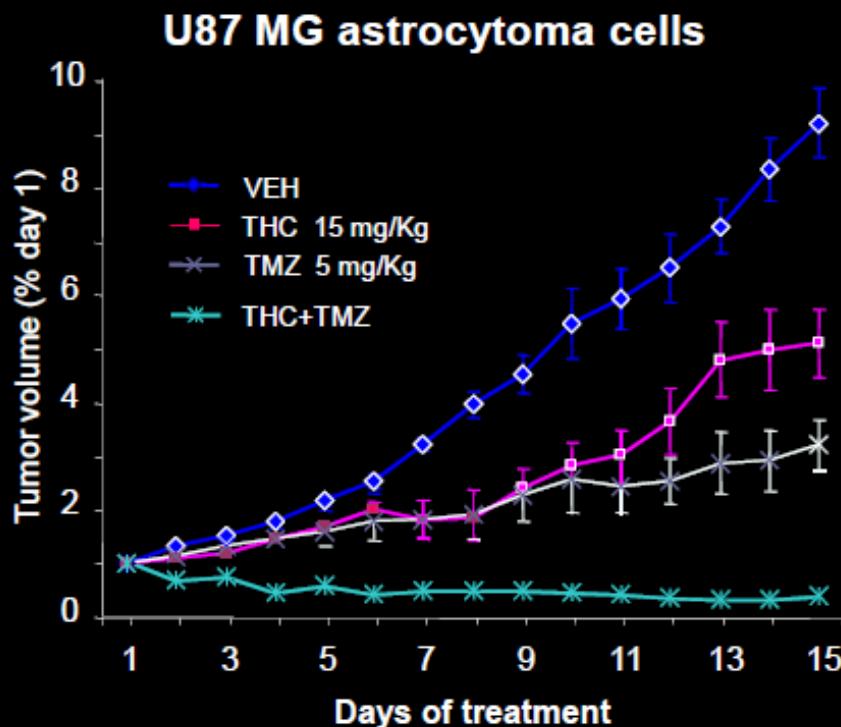


Tumortherapie

Cannabinoids exhibit anti-tumor activity in many different animal models of cancer



Cannabinoids enhance TMZ anticancer activity in GBM preclinical models



	Mean \pm S.E.M
Vehicle	9.2 \pm 0.6
THC	5.1 \pm 0.4 **
TMZ	3.2 \pm 0.4 **
TMZ+THC	0.4 \pm 0.0 *** ## $\Omega\Omega$

Similar effect on cannabinoid and TMZ-resistant tumors

Cannabinoide beim Mammacarcinom

Caffarel MM et al (2006) Cancer Res 66:6615-6621

Caffarel MM (2012) Cancer Treatment Reviews 38:911-918

CB2-Rezeptoren:

- nur wenige im normalen Mamma-Gewebe
- Überexpression im ER-negativen gegenüber ER-positiven Mammacarcionomgewebe
- CB2-Rezeptor Expression korreliert mit dem histologischen Grading des Mammacarinoms (Grad 3 hat höchste CB2-Rezeptor Expression)

Cannabinoidrezeptoren...

Prather PL et al (2013) Biochem Biophys Res Commun 441(2):339-343

...CB1 & CB2 sind Zielstrukturen von Tamoxifen
...erklären allenfalls einen Teil der Wirkung von
Tamoxifen bei Östrogen-negativem
Mammacarcinom

(TUMOR-) ANOREXIE & KACHEXIE

Research Article

Association study of cannabinoid receptor gene (*CNR1*) alleles and anorexia nervosa: Differences between restricting and bingeing/purging subtypes[†]

Z. Siegfried, K. Kanyas, Y. Latzer, O. Karni, M. Bloch, B. Lerer, E.M. Berry

First published: 12 August 2003 | <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20089> | Cited by: 61

[†] Z. Siegfried and K. Kanyas contributed equally to this work.

Anorexie & Kachexie: Wissen

Der Einsatz von Cannabinoiden bei Patienten mit Tumor assoziierter Anorexie und / oder Kachexie ist noch unklar, da die Resultate der Studien heterogen ausgefallen sind und die Studien bezüglich Design kritisiert werden (inkl. der Heterogenität der Kachexie-Stadien, in denen Cannabinoide eingesetzt wurden)

THC zeigte eine gewisse Evidenz gibt es, dass THC bei Patienten mit HIV/AIDS zu einer Gewichtszunahme führen kann (aber die Wirkung von Megestrol war besser), eine beschränkte Evidenz zeigt eine Zunahme des Appetits.

Anorexie & Kachexie: Meinung des Experten

- Im Frühstadium der Tumor-Kachexie könnten Cannabinoide hilfreich sein
- Im Spätstadium der Tumorkachexie werden Cannabinoide einen kleinen bis keinen Effekt haben
- Mit Blick auf die Pathophysiologie:
 - CBD ist vielversprechender als THC im Spätstadium der Tumorkachexie
 - Cannabinoide dürften mehr Effekt auf die Anorexie als auf die Kachexie haben
- Bei Patienten mit HIV/AIDS mit einer Kachexie und kardiovaskulären Risikofaktoren sollten wir an Cannabinoide denken
- **Cannabinoide /Anandamid dürfte bei Menschen mit Anorexia nervosa eine (gewisse) Chance haben**

SCHMERZ

Pain: knowledge

Clinical Crossroads

Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems A Clinical Review

Kevin P. Hill, MD, MHS

IMPORTANCE As of March 2015, 23 states and the District of Columbia had medical marijuana laws in place. Physicians should know both the scientific rationale and the practical implications for medical marijuana laws.

OBJECTIVE To review the pharmacology, indications, and laws related to medical marijuana use.

EVIDENCE REVIEW The medical literature on medical marijuana was reviewed from 1948 to March 2015 via MEDLINE with an emphasis on 28 randomized clinical trials of cannabinoids as pharmacotherapy for indications other than those for which there are 2 US Food and Drug Administration-approved cannabinoids (dronabinol and nabilone), which include nausea and vomiting associated with chemotherapy and appetite stimulation in wasting illnesses.

FINDINGS Use of marijuana for chronic pain, neuropathic pain, and spasticity due to multiple sclerosis is supported by high-quality evidence. Six trials that included 325 patients examined chronic pain, 6 trials that included 396 patients investigated neuropathic pain, and 12 trials that included 1600 patients focused on multiple sclerosis. Several of these trials had positive results, suggesting that marijuana or cannabinoids may be efficacious for these indications.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Medical marijuana is used to treat a host of indications, a few of which have evidence to support treatment with marijuana and many that do not. Physicians should educate patients about medical marijuana to ensure that it is used appropriately and that patients will benefit from its use.

JAMA. 2015;313(24):2474-2483. doi:10.1001/jama.2015.6199

 [Editorial page 2431](#)

 [Related articles page 2456](#)
[and page 2491](#) and [JAMA Patient Page page 2508](#)

 [Supplemental content at jama.com](#)

 [CME Quiz at jamanetworkcme.com](#) and [CME Questions page 2489](#)

Author Affiliations: Substance Abuse Consultation Service, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

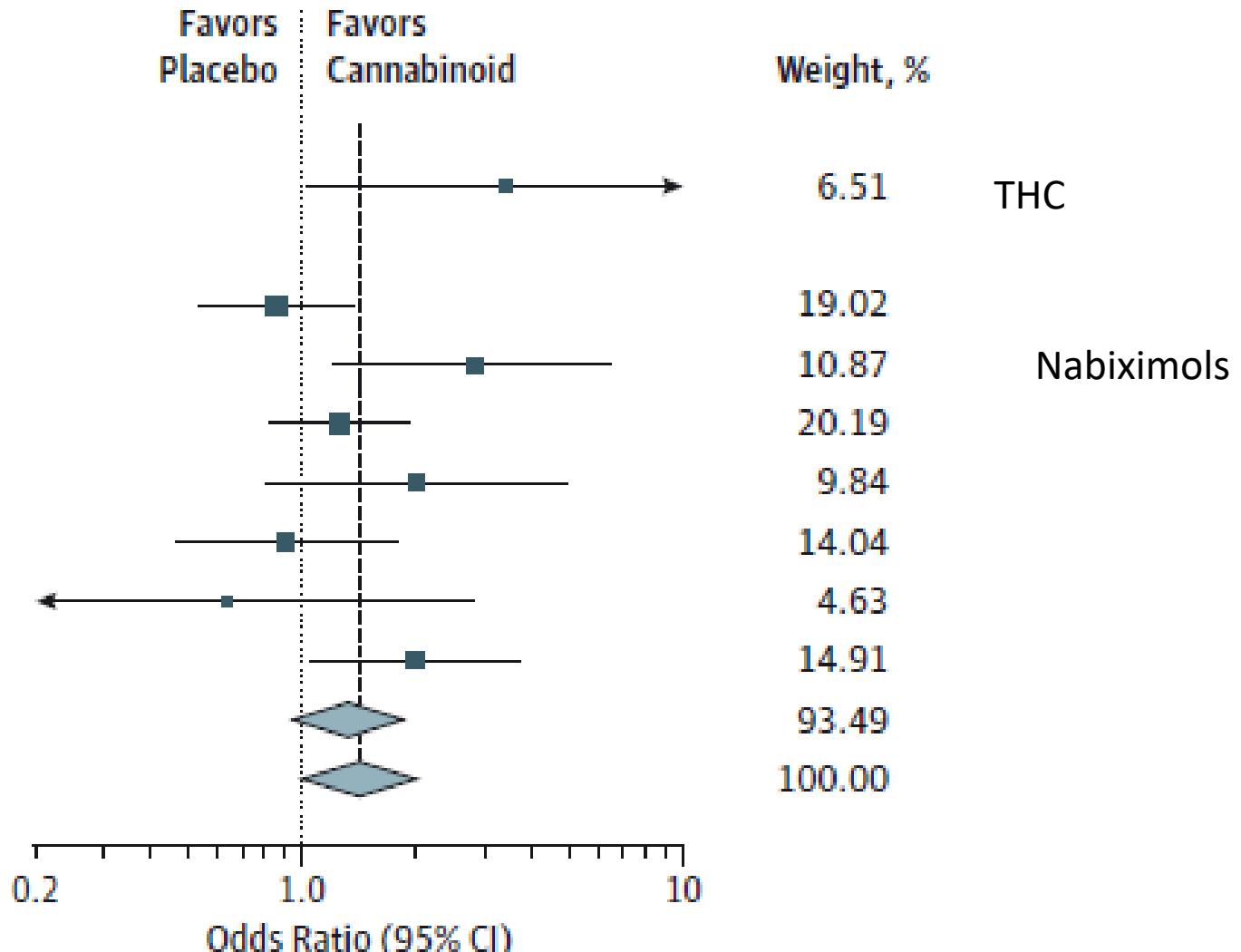
Corresponding Author: Kevin P. Hill, MD, MHS, McLean Hospital, Division of Alcohol and Drug Abuse, 115 Mill St, Belmont, MA 02478 (khill@mclean.harvard.edu).

Section Editor: Edward H. Livingston, MD, Deputy Editor, JAMA.

Chronischer Sz

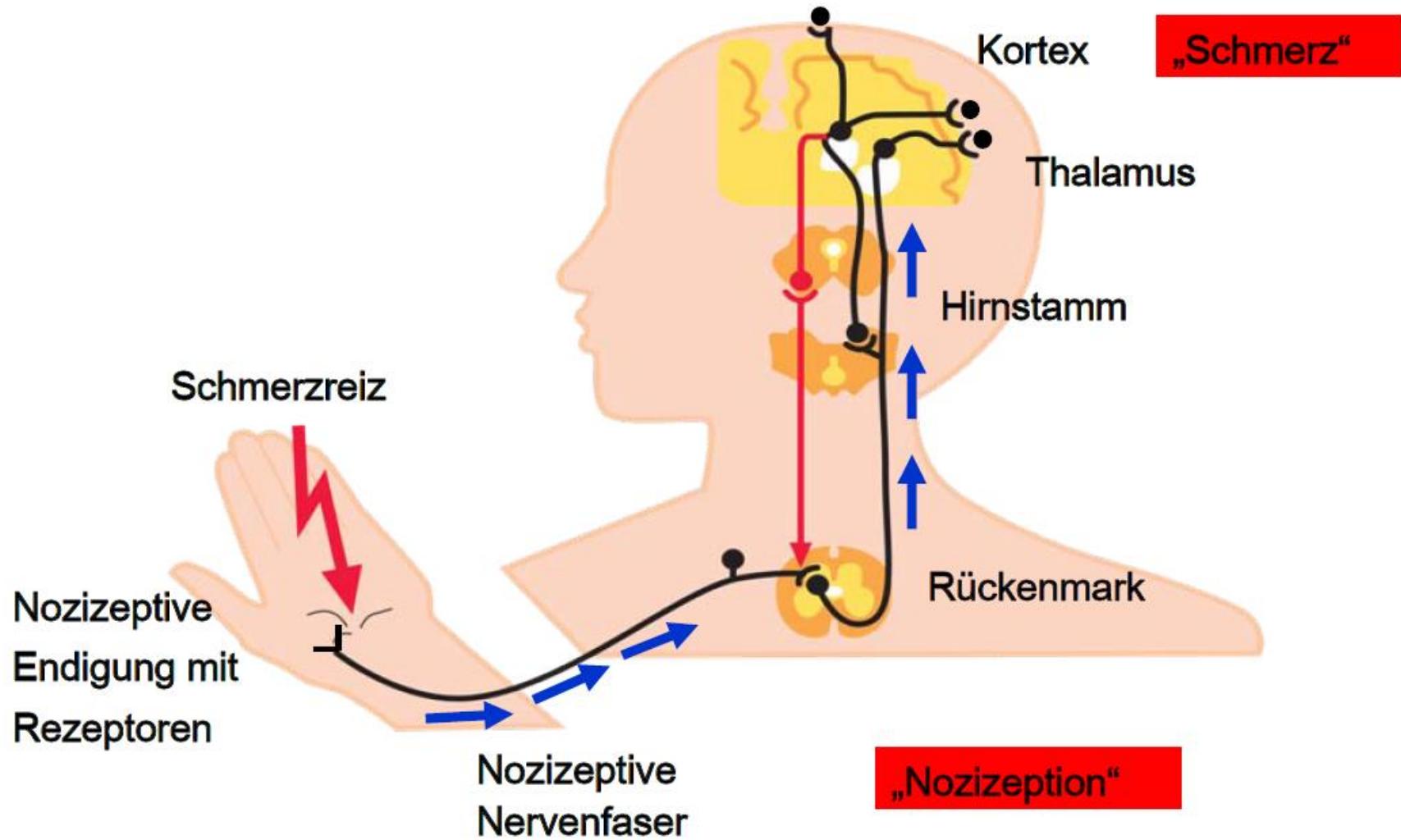
Penny F. Whiting et al. Cannabinoids for Medical

Use: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-2473.



Schmerz: Pathophysiologie

Folie übernommen von Ruscheweyh ismed 2011 Handout.pdf



Spastizität

- Nur bei Patientinnen mit MS ist die Studienlage klar, dass Cannabinoide (Nabiximol, Dronabinol)

Schmerztherapie in: Meinung des Experten

Cannabinoide spielen eine kleine aber interessante Rolle in der Schmerztherapie

- In spezifischen Krankheiten (z.B. MS, ALS) können Cannabinoide hilfreich sein
- Pathophysiologie des Schmerzes ist sehr unterschiedlich
- Wir wissen wenig / zu wenig welches Cannabinoid bei welchem Schmerz
- Das Ziel der Analgesie ist: klarer Kopf bei weniger Schmerz

NAUSEA & VOMITING

Nausea & Erbrechen: Wissen

Es gibt sehr beschränkte Evidenz, um den Gebrauch von Cannabinoiden (Dronabinol, Nabiximol) bei multifaktorieller Nausea in der fortgeschrittenen Krebserkrankung zu unterstützen.

Cannabinoids (nabilone, dronabinol, THC) are comparable to standard antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting that were used before the development of 5-HT3 antagonists (mostly prochlorperazine, chlorpromazine, domperidol).

Limited evidence is available to support the use of cannabis-based medicines in the therapy of radiotherapy-related

Nausea & Erbrechen: Meinung des Experten

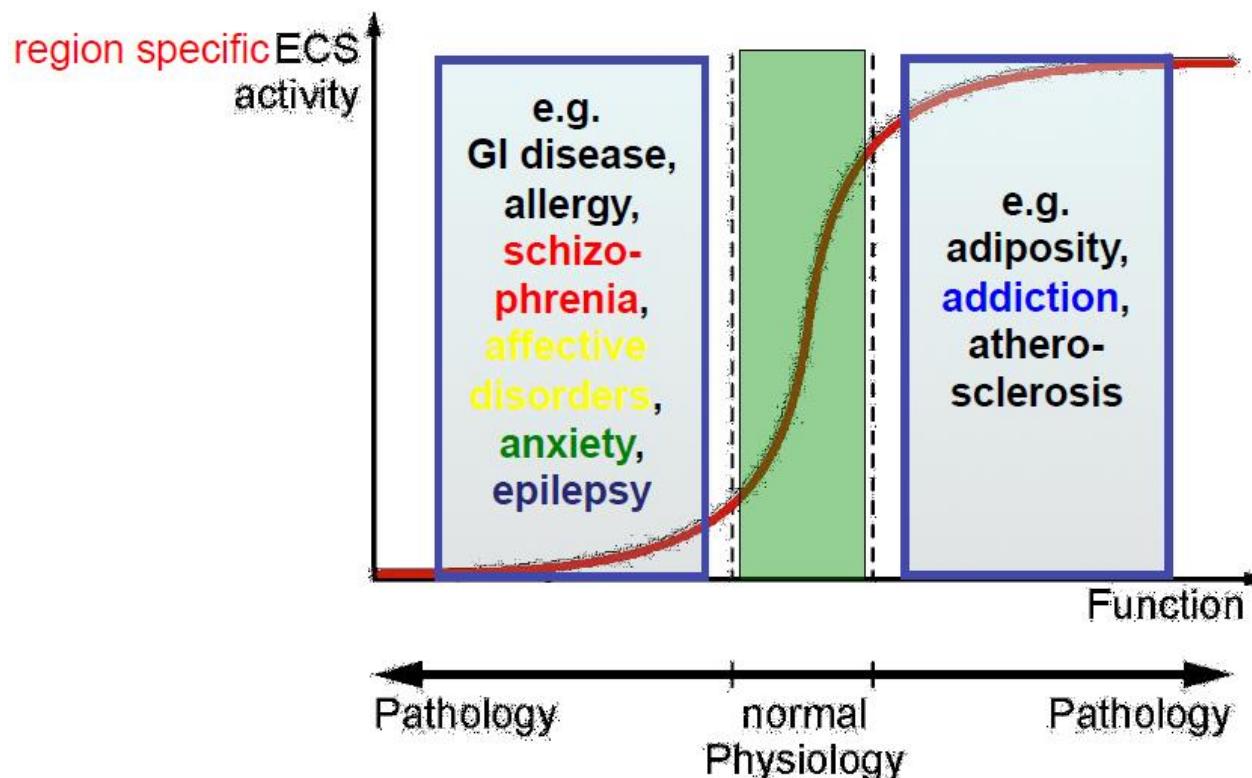
Cannabinoide haben einen Platz in der modernen antiemetischen Therapie. Speziell in der Palliative Care bei Patienten mit refraktärer Nausea und Erbrechen (Case Reports)

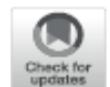
Es braucht weitere Forschung welches Cannabinoid bei welcher Pathophysiologie des Erbrechens.

PSYCHE UND CANNABINOIDE

Die Dosis macht das Gift

Optimal activity of the endocannabinoid system for maintenance of homeostasis





Cannabidiol as a Potential New Type of an Antipsychotic. A Critical Review of the Evidence

Cathrin Rohleder, Juliane K. Müller, Bettina Lange and F. M. Leweke*

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

There is urgent need for the development of mechanistically different and less side-effect prone antipsychotic compounds. The endocannabinoid system has been suggested to represent a potential new target in this indication. While the chronic use of cannabis itself has been considered a risk factor contributing to the development of schizophrenia, triggered by the phytocannabinoid delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol, the second most important phytocannabinoid, appears to have no psychotomimetic potential. Although, results from animal studies are inconsistent to a certain extent and seem to depend on behavioral paradigms, treatment duration and experimental conditions applied, cannabidiol has shown antipsychotic properties in both rodents and rhesus monkeys. After some individual treatment attempts, the first randomized, double-blind controlled clinical trial demonstrated that in acute schizophrenia cannabidiol exerts antipsychotic properties comparable to the antipsychotic drug amisulpride while being accompanied by a superior, placebo-like side effect profile. As the clinical improvement by cannabidiol was significantly associated with elevated anandamide levels, it appears likely that its antipsychotic action is based on mechanisms associated with increased anandamide concentrations. Although, a plethora of mechanisms of action has been proposed, it is not clear whether the observed antipsychotic effects of cannabidiol will be maintained in the long term. In addition, the potential side effects of cannabidiol, such as sedation, hypotension, and hypothermia, have to be considered when using this compound in the clinic.

OPEN ACCESS

Edited by:

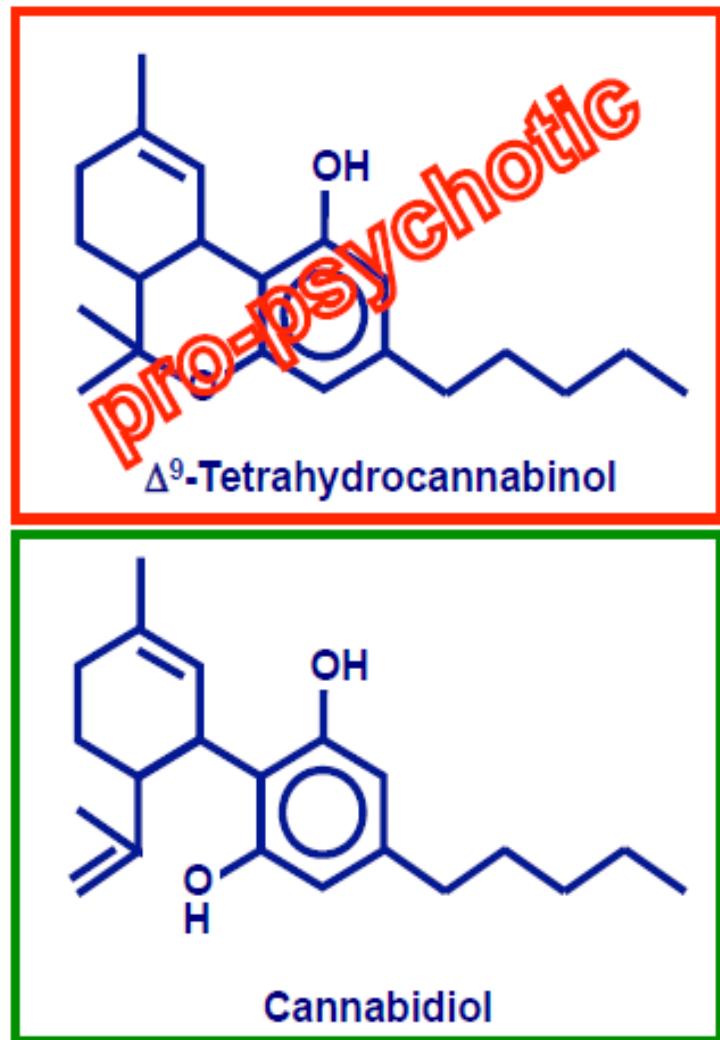
José Alexandre Crippa,
University of São Paulo, Brazil

Reviewed by:

Jose M. Trigo,
Centre for Addiction and Mental
Health, Canada
Fabricio A. Moreira

Canna- binoide und Psychose

→
Modulation of
endocannabinoid
functions
(Bisogno et al. 2001)



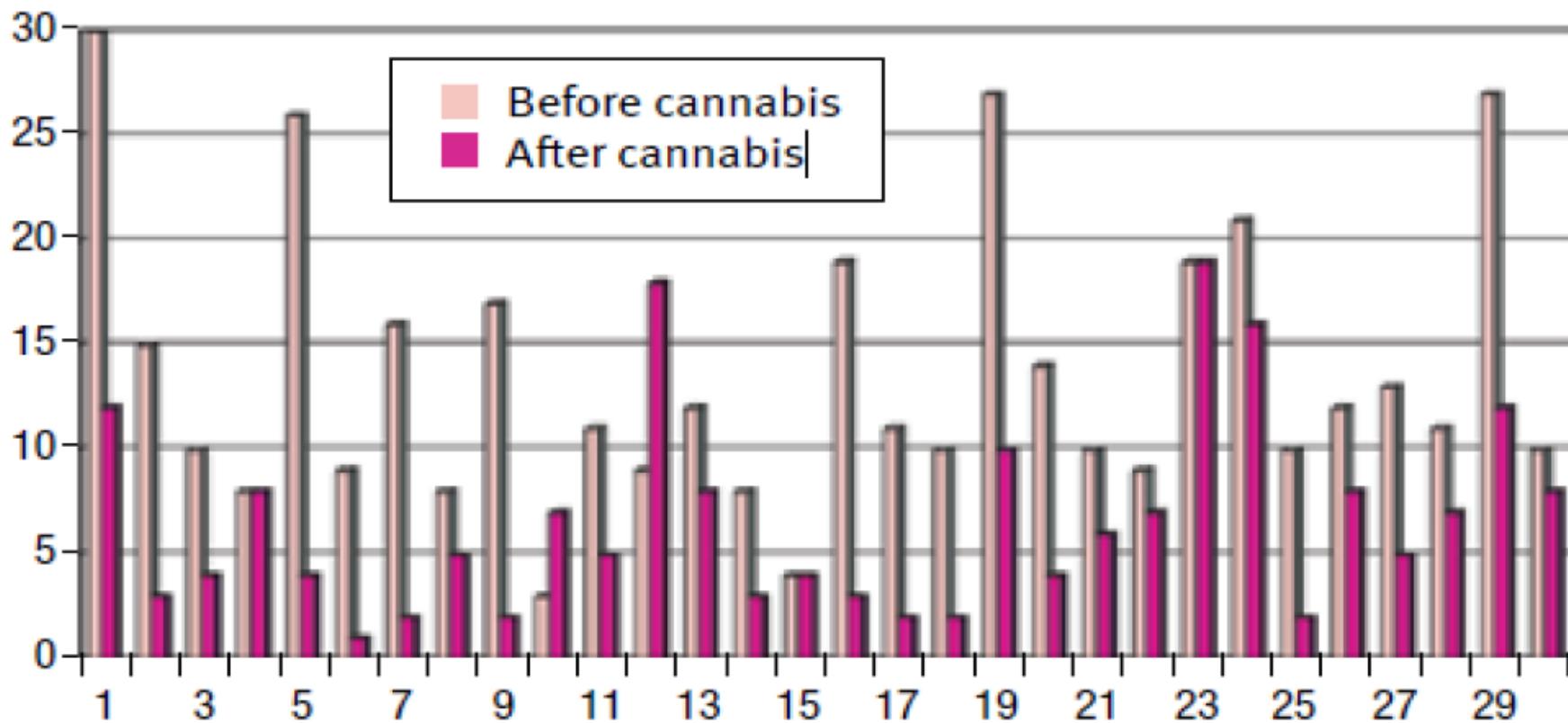
Gemäss Studien von Rohleder et al.

SACM-Tagung Bern 11/2016

- Exzessiver und früher Gebrauch von Cannabis bzw. Delta-9-THC im Speziellen ist mit einem erhöhte Risiko an einer Psychose zu erkranken assoziiert
- Das Endocannabinoidsystem ist stark in der Pathophysiologie der Psychose involviert
- Cannabinoidrezeptoren und das Endocannabinoid «Anadamid» spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle und Prävention psychotischer Symptome
- Modulation und Stärkung der Funktion der Endocannabinoide kann einen antipsychotischen Effekt erzielen – durch einen alternativen Mechanismus

CANNABINOIDE BEI INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Clinical activity index (HBI) before and after cannabis use



- Clinical improvement in 21/30 (70%)
- HBI reduced from 14 ± 6 to 7 ± 6 ($p < 0.005$)

Schlussfolgerungen

- Gebrauch von Cannabis ist häufig bei Patienten mit IBD
- Gebrauch von Cannabis scheint bei IBD-Patienten sicher zu sein
- Erste Daten scheinen einen Benefit bei Gebrauch von Cannabis zu zeigen
- Wirkung ist bisher unklar; antiinflammatorisch, zentral , andere

LITERATUR

Warum sollten sich die «Integrativmediziner» für Cannabinoide interessieren?

- Phänomenologisches Vorgehen
- Starke Phytotherapie
- Differenzierterer Zugang zu Krankheitsbildern
 - Menschbild
 - Gesundheitsbild
 - Krankheitsbild
- Differenzierter Zugang zur Forschung

Fig. 1. Mechanism of cannabinoid-receptor mediated anti-tumor action in hormone-sensitive breast cancer cells.

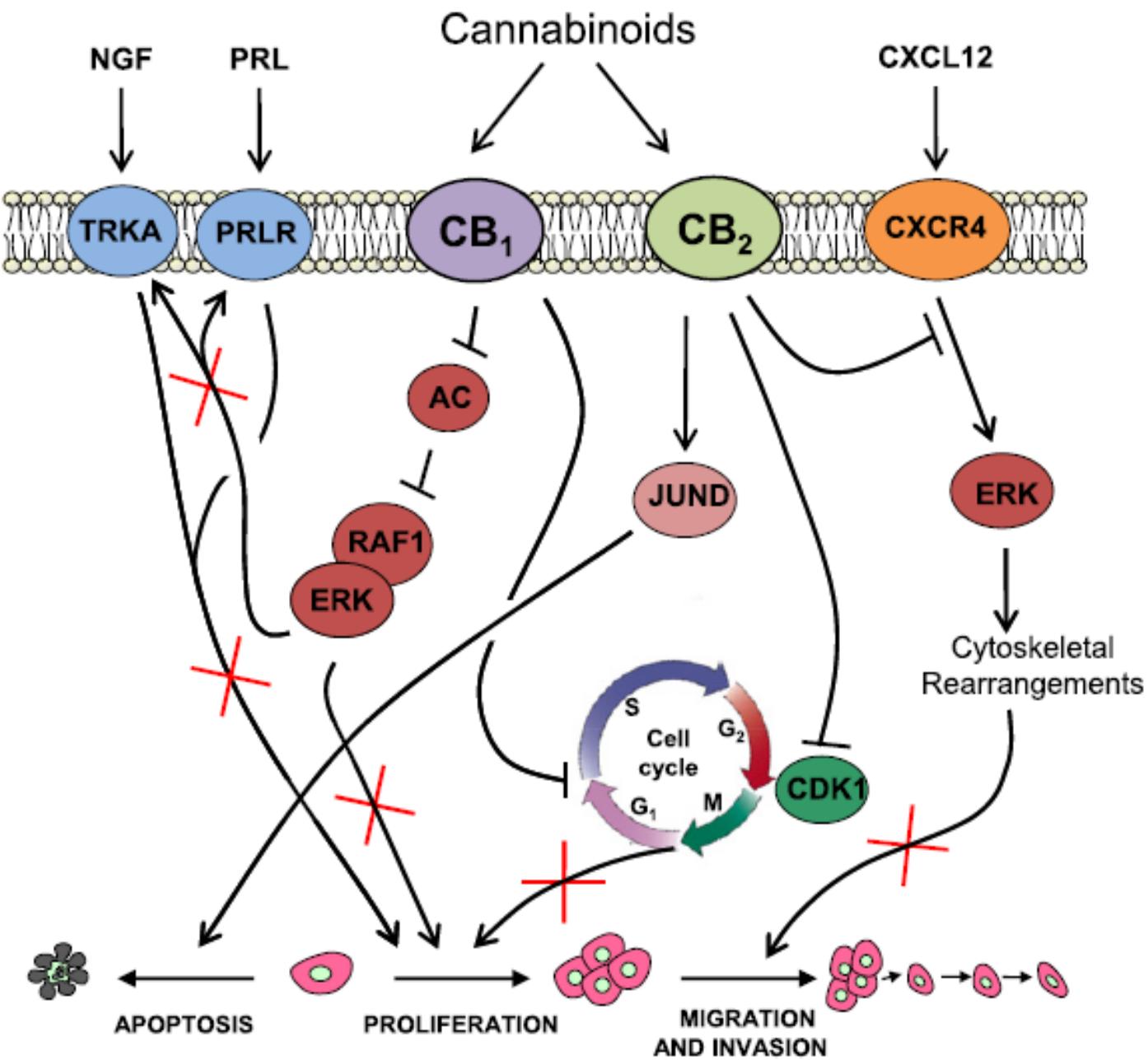


Fig. 2. Mechanism of cannabinoid receptor mediated anti-tumor action in HER2-positive breast cancer.

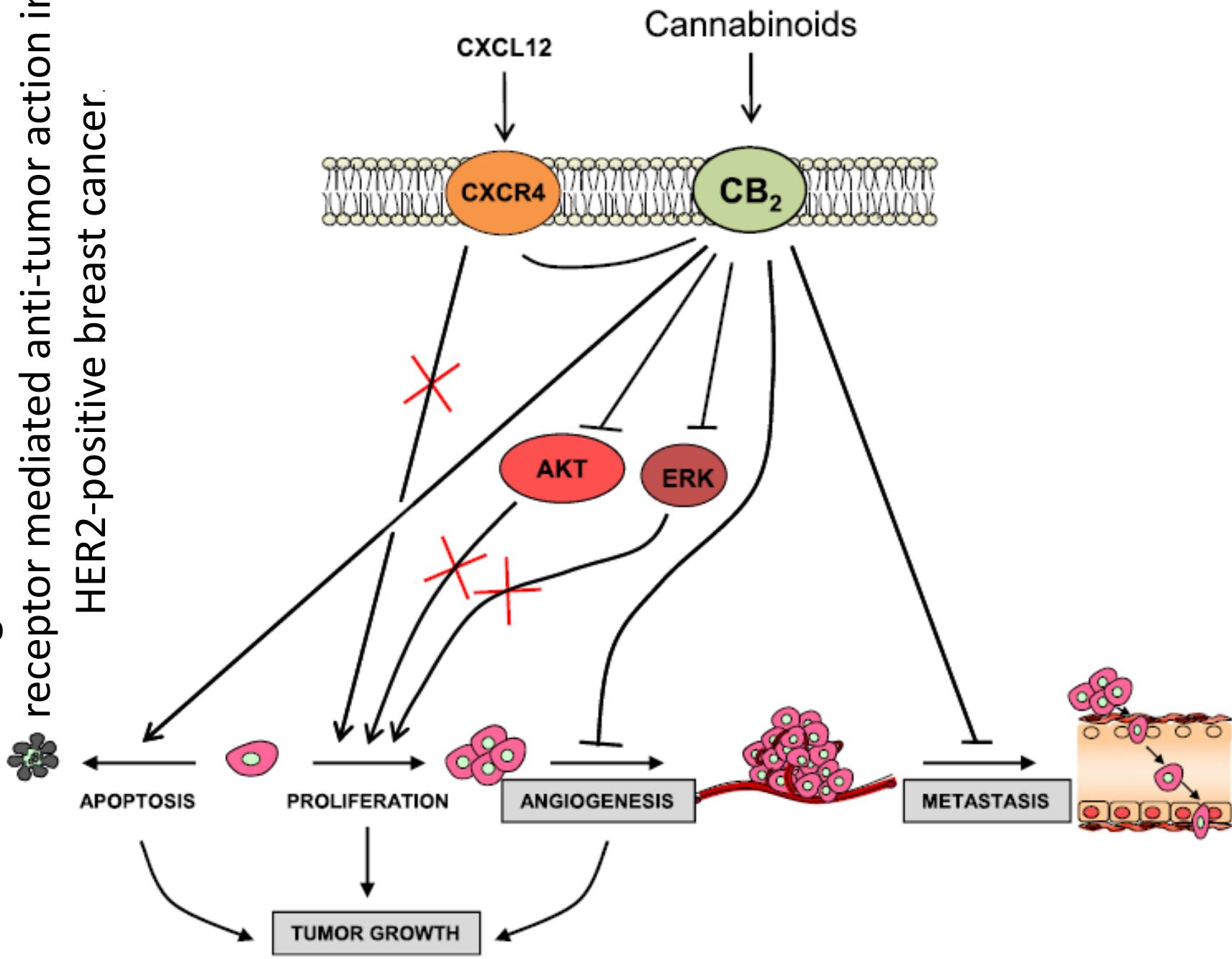
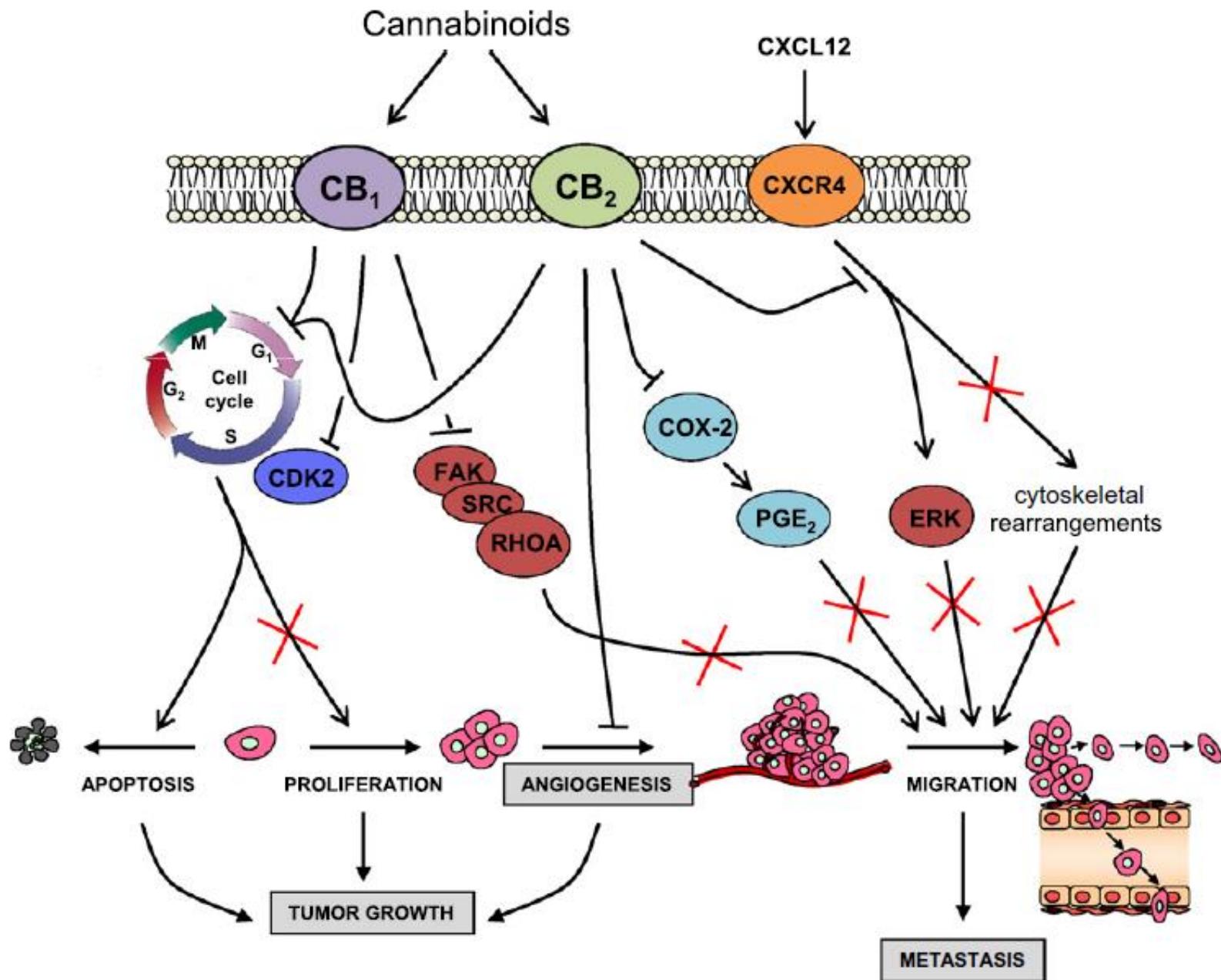


Fig. 3. Mechanism of cannabinoid-receptor mediated anti-tumor action in triple-negative breast cancer.



Wirkungsmechanismen

- **Cannabidiol inhibiert den EGF/EGFR pathway**
Elbaz M, Nasser MW, Ravi J et al (2015). Molecular oncology 9:906-919
- **Cannabidiol reduziert die Metastasen und verlängert das Überleben**
Murase R, Kawamura R, Singer E et al (2014). Br J Pharmac 171:4464-4477
- **Cannabidiolic acid verhindert Zellmigration**
Takeda S et al (2012) Toxicol Lett 15;214(3):314-319
- **Cannabinoide und Vanilloid-Rezeptoren bei der Invasion von human breast carcinoma cells**
Farsabdaj N, Ghahremani MH, Ostad SN (2012) J Envir Patho Tox Oncol 31(4):377-387