

# **Cannabinoide in der Onkologie**

daniel.bueche@kssg.ch

# Ziel

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

# **CANNABINOIDE: GRUNDLAGEN**

# Cannabis: a short history

*Cannabis sativa* L.



1845

Cannabis is introduced in modern science

1854-1942

Cannabis is listed in the USP as analgesic, antispasmodic

1937

*Marihuana Tax Act*: Cannabis becomes illegal

1944-1964

Discovery of THC

1970

*Controlled Substance Act*: 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

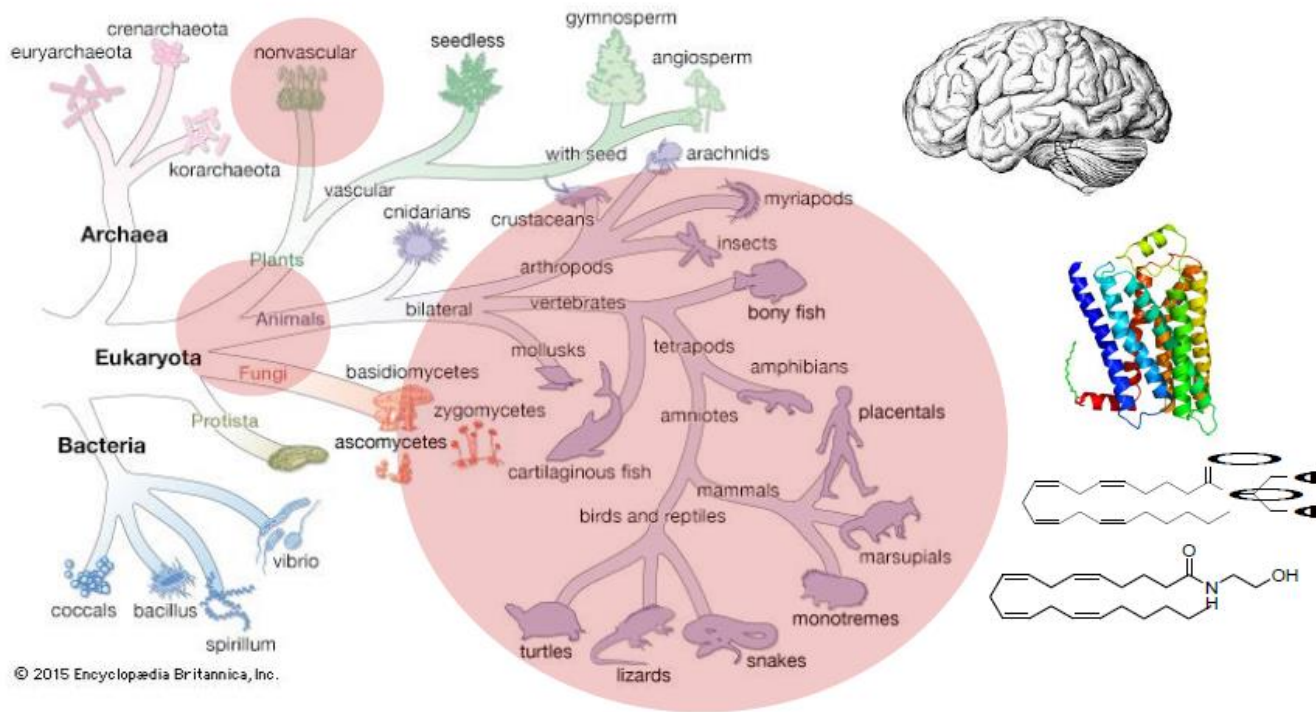
# Endocannabinoidsystem

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

# Endocannabinoid-System

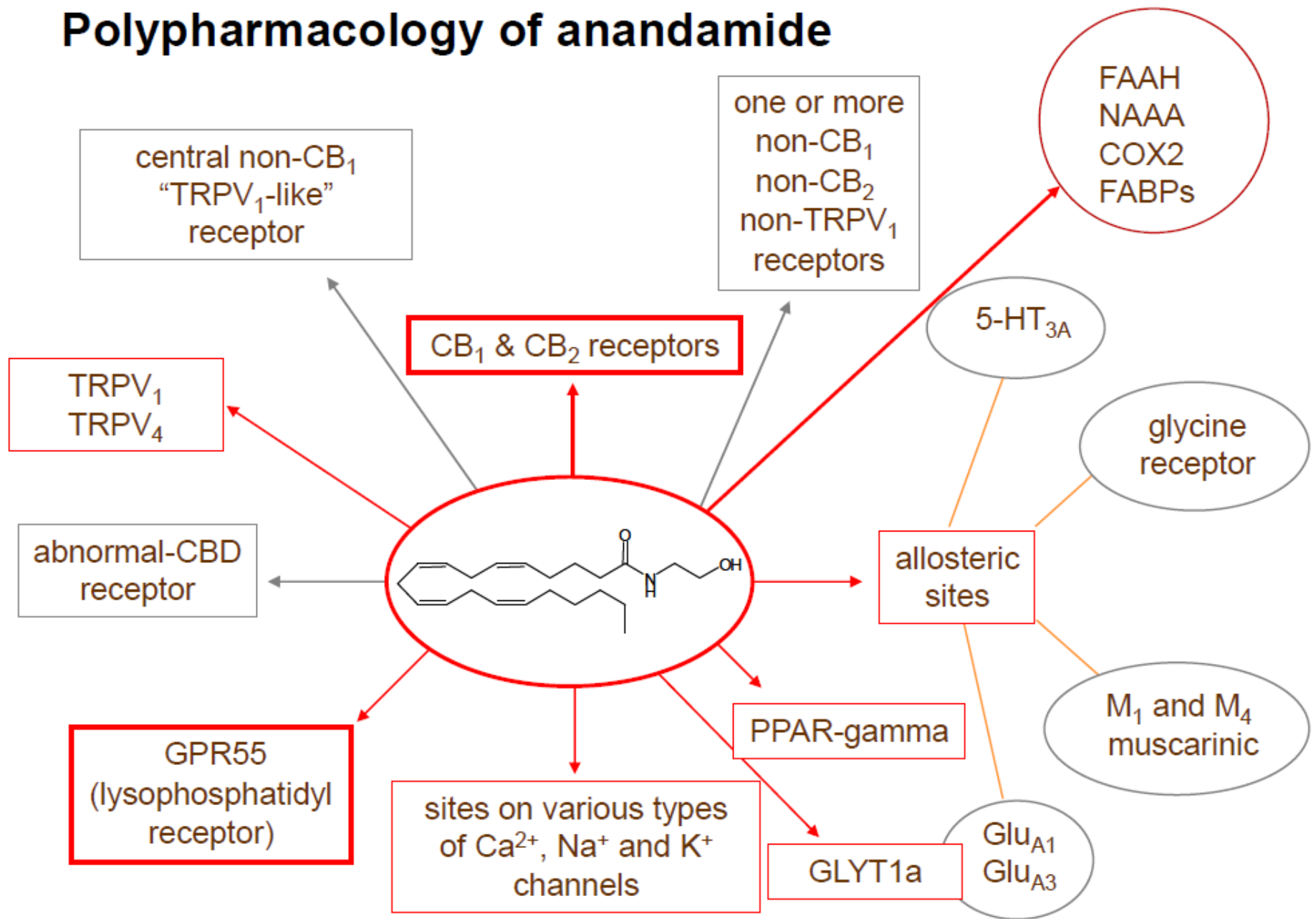
übernommen von Gertsch SACM-Tagung 11/2016

## Endocannabinoids evolved earlier than CB receptors





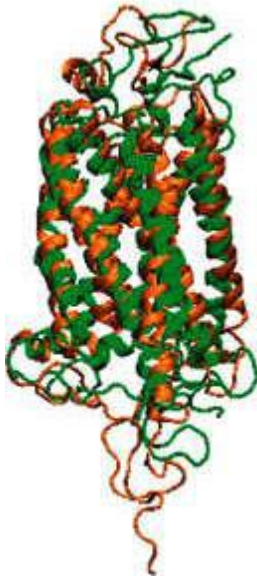
# Polypharmacology of anandamide



# Zwei Cannabionoid Rezeptoren

## CB1

Hirn, periphere Neurone,  
Adipozyten, Hepatozyten u.a



## CB2

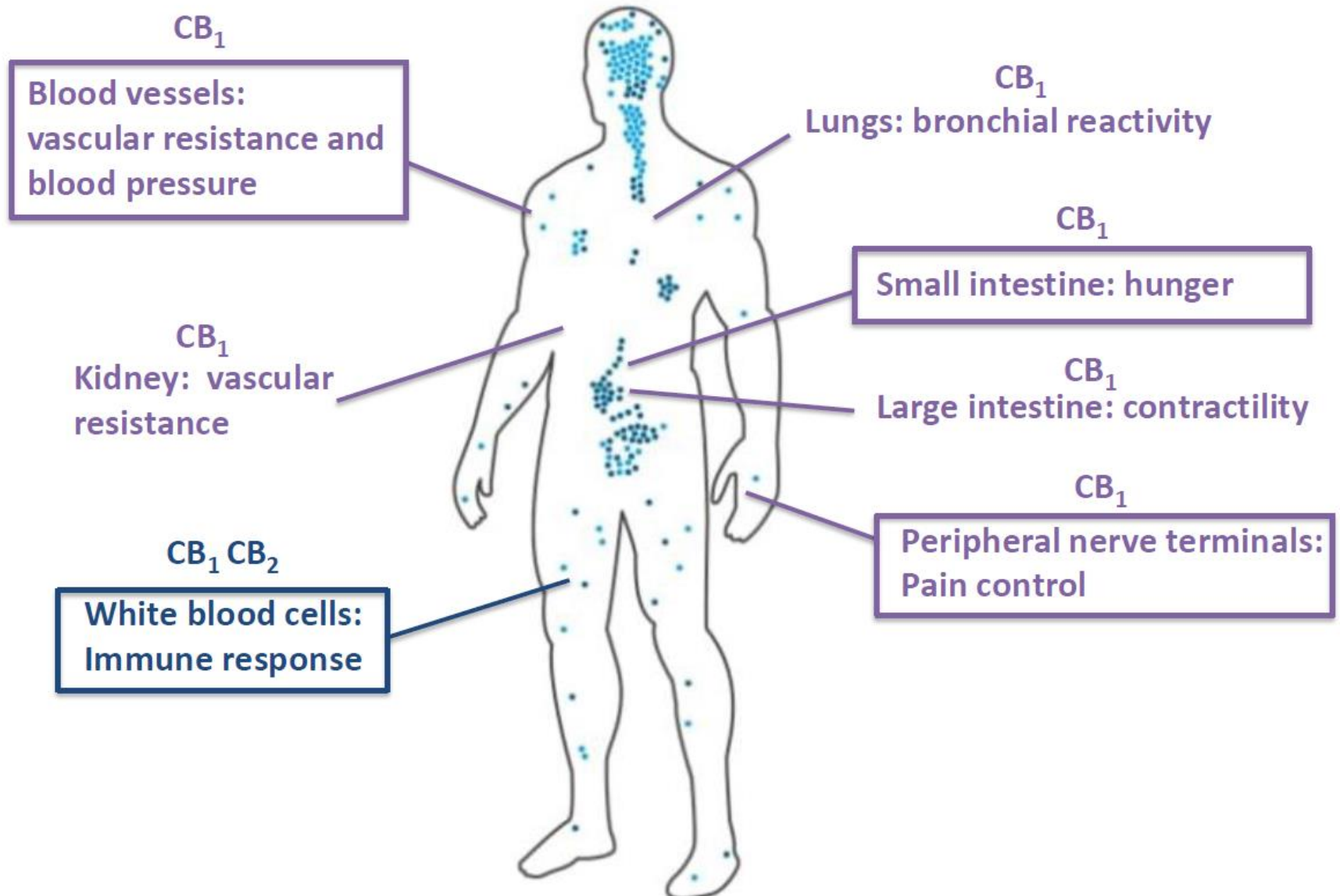
B-Lymphozyten, Makrophagen





# Cannabinoid receptors outside the brain

## Two subtypes: CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>



# CB1-Rezeptorenverteilung im ZNS

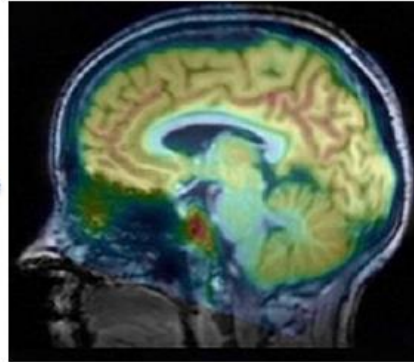
## Distribution of CB1 receptors



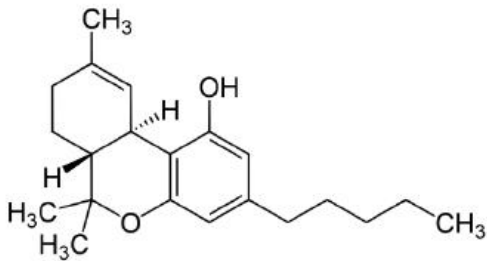
# The body's own cannabis



Cannabinoid  
receptors



Endocannabinoids



$\Delta^9$ -THC

emotion



feeding



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.

Angonisten z.T.

Antagonisten

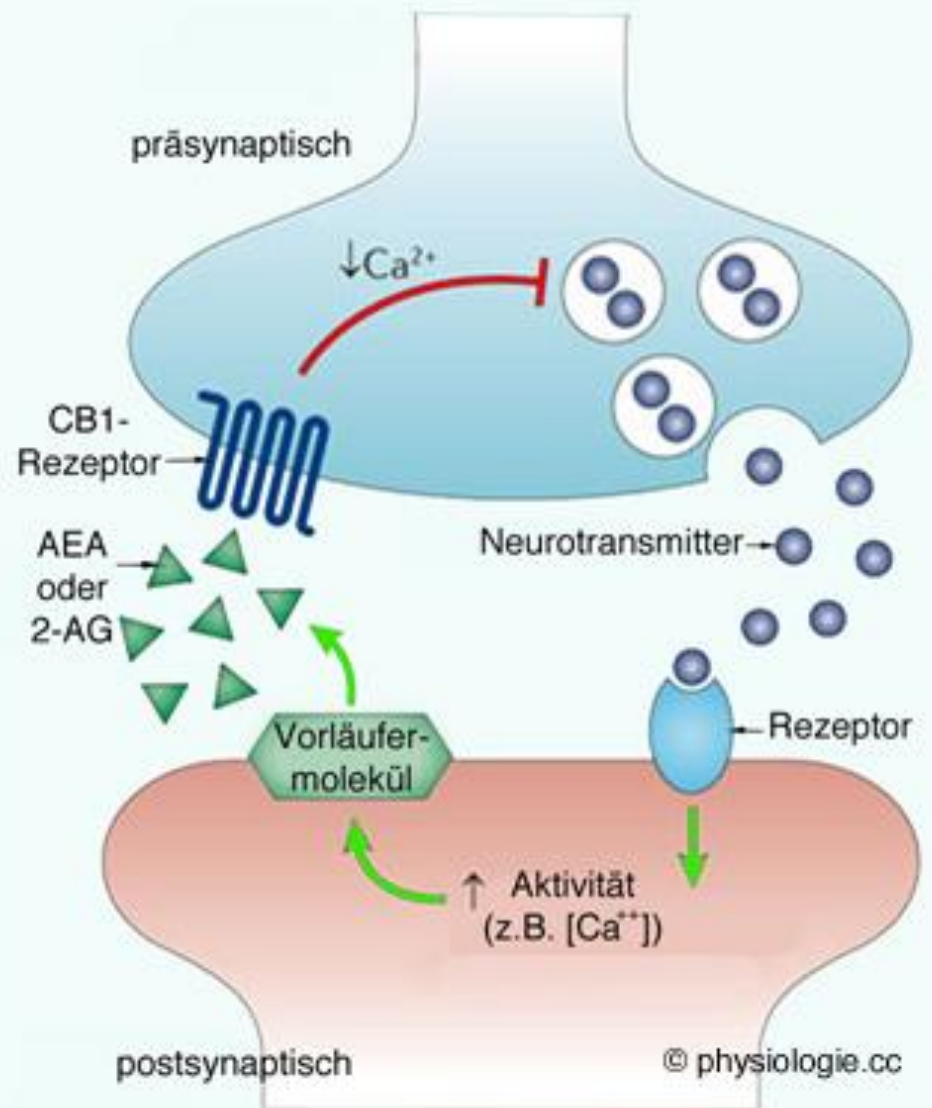
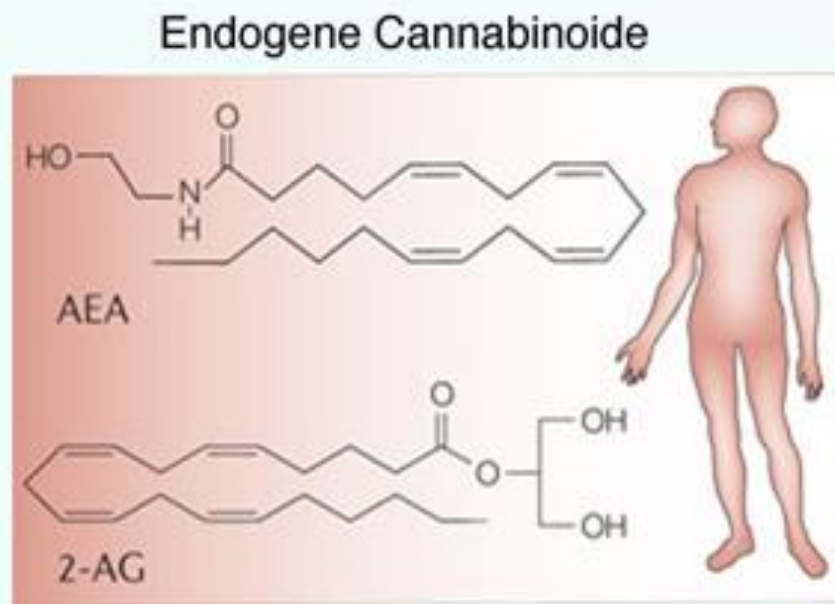
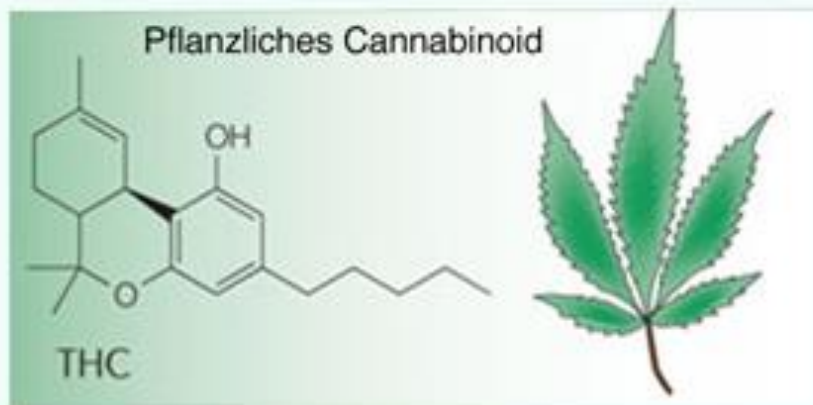


## Currently analyzed

MONO-TERPENES	SESQUI-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	+ all acids forms
terpinolene	eudesma-3,7(11)-diene	
(-) 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		

48







# Wie wirkt THC?

Das Endocannabinoid-System ist die Eintrittspforte für das THC

- THC wird an Zellmembran aufgenommen
- THC wird in ein biologisch aktives Endocannabinoid 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 Tierversuche)
- **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)
- **Antineoplastisch** (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., Deshpande, 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 b-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**



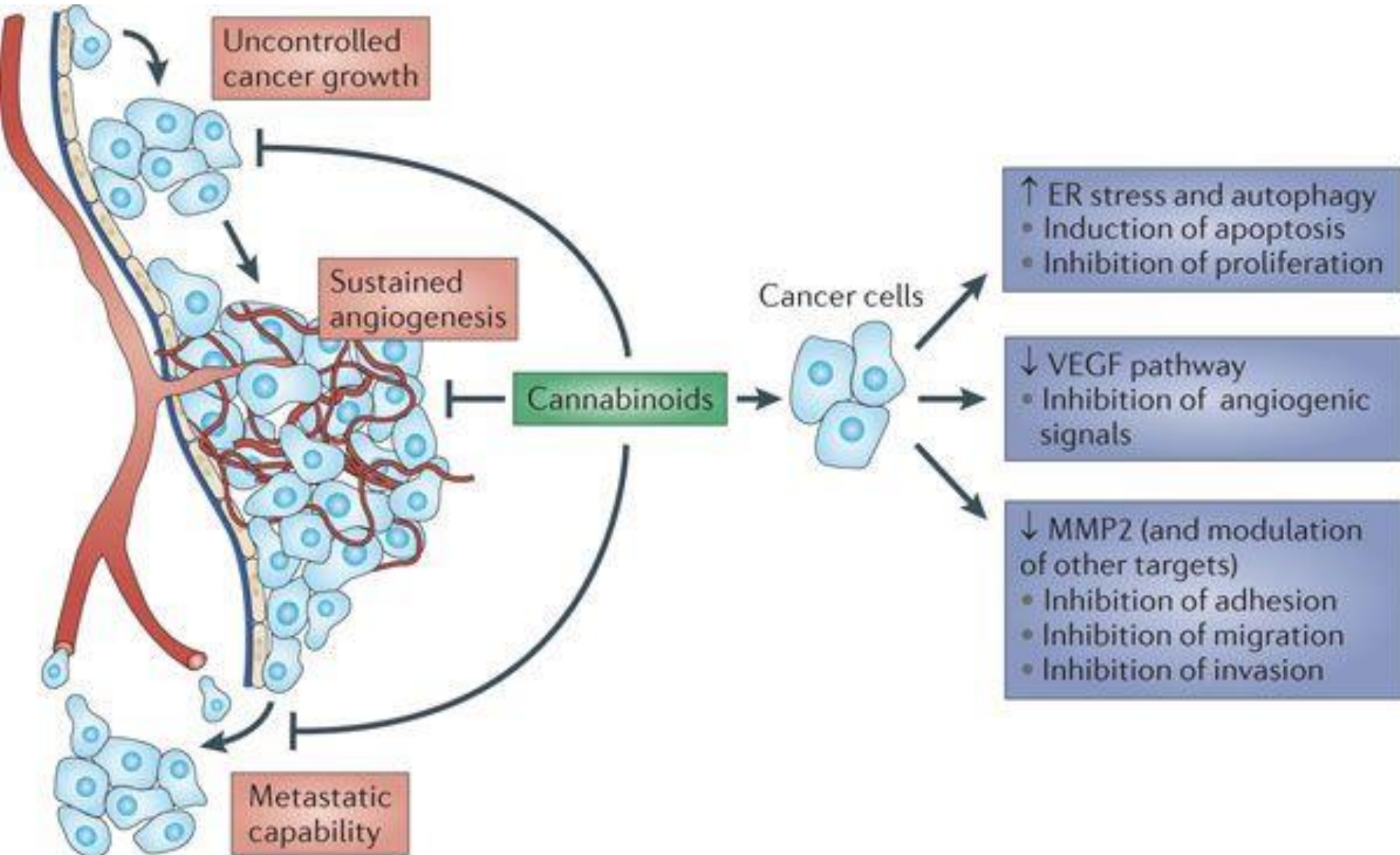
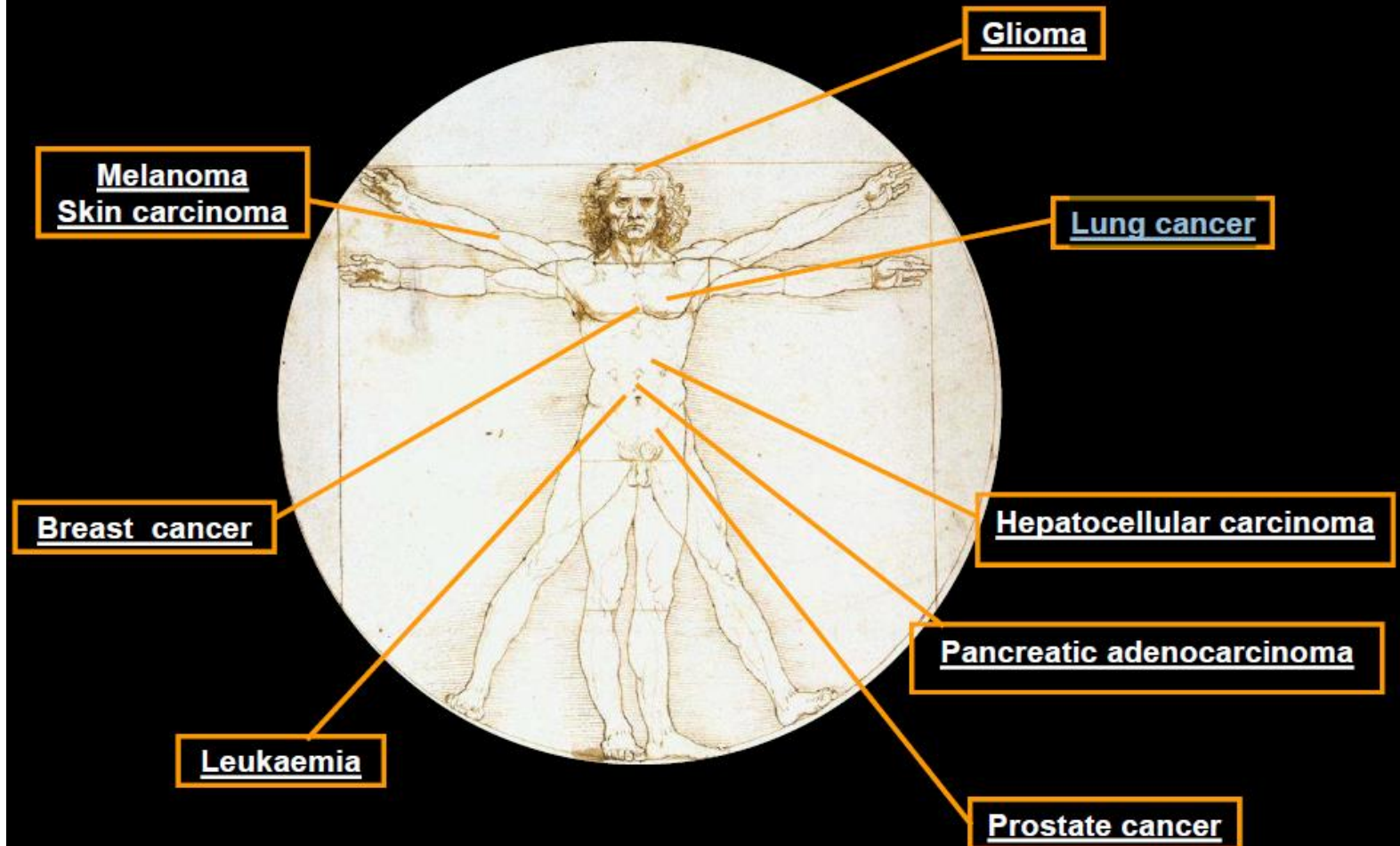


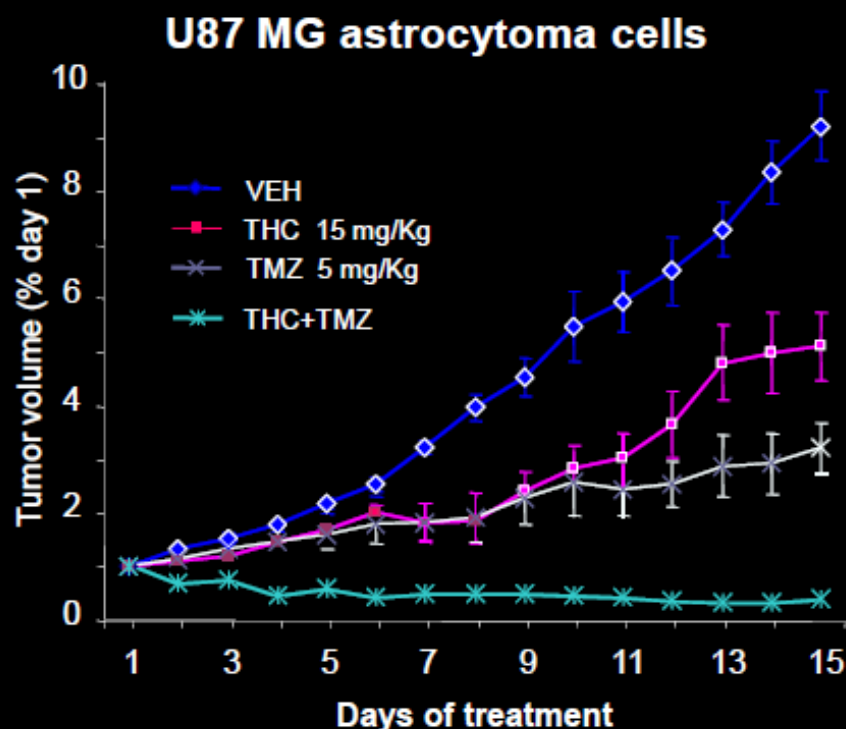
Bild: Velasco (2012) Nat Rev Cancer  
Alexander et al (2009) Cancer Lebers

# Tumorthérapie

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



# Cannabinoids enhance TMZ anticancer activity in GBM preclinical models



**Veh**



**THC**



**TMZ**



**THC+TMZ**

	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 Mammacarcinoms (Grad 3 hat höchste CB2-Rezeptor Expression)

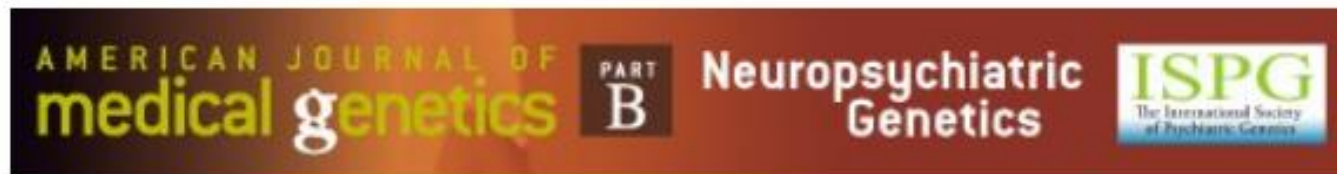
# Cannabinoidrezeptoren...

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<sup>†</sup>

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

<sup>†</sup> 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 Cannabinioide 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

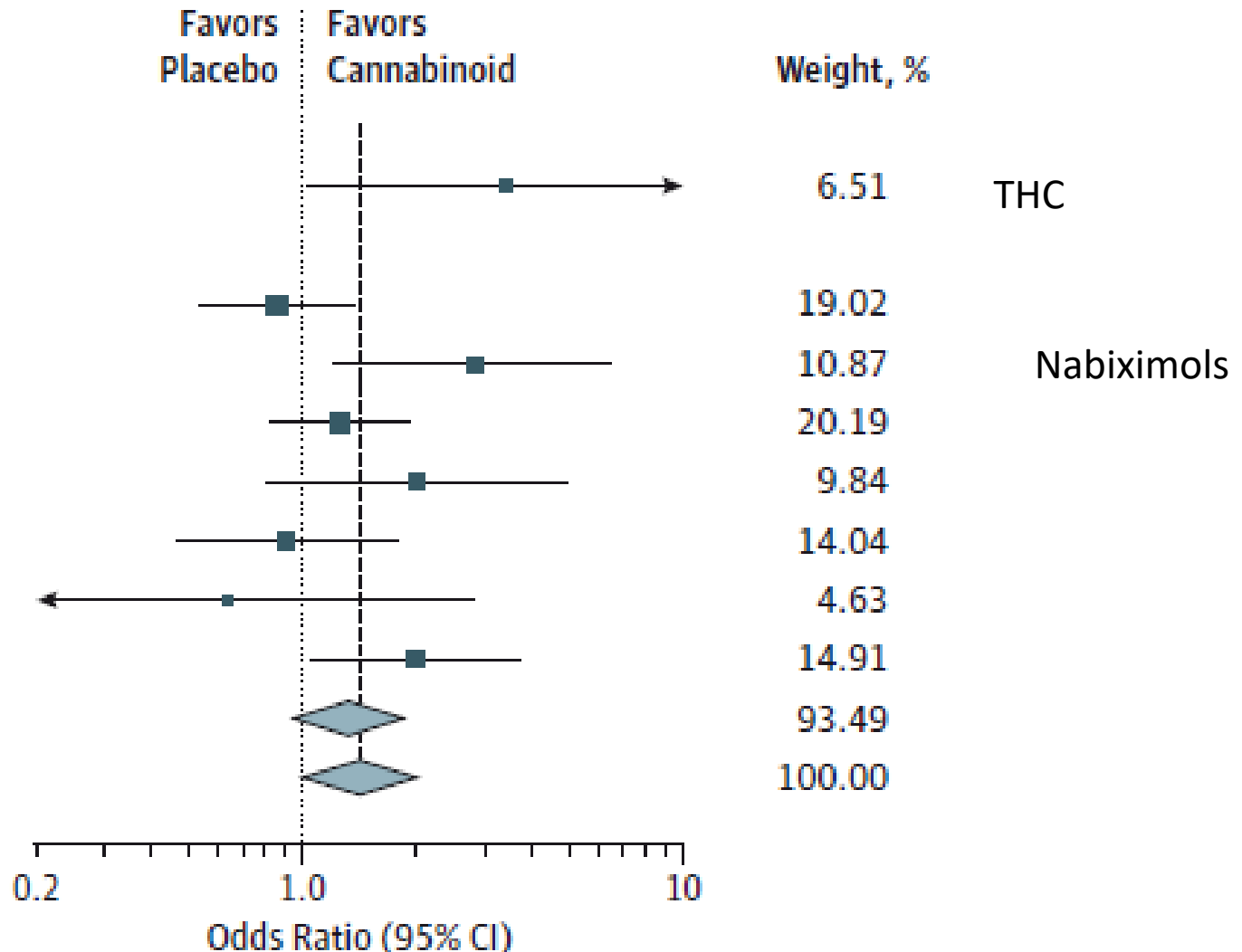
**Author Affiliations:** Substance Abuse Consultation Service, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

**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.

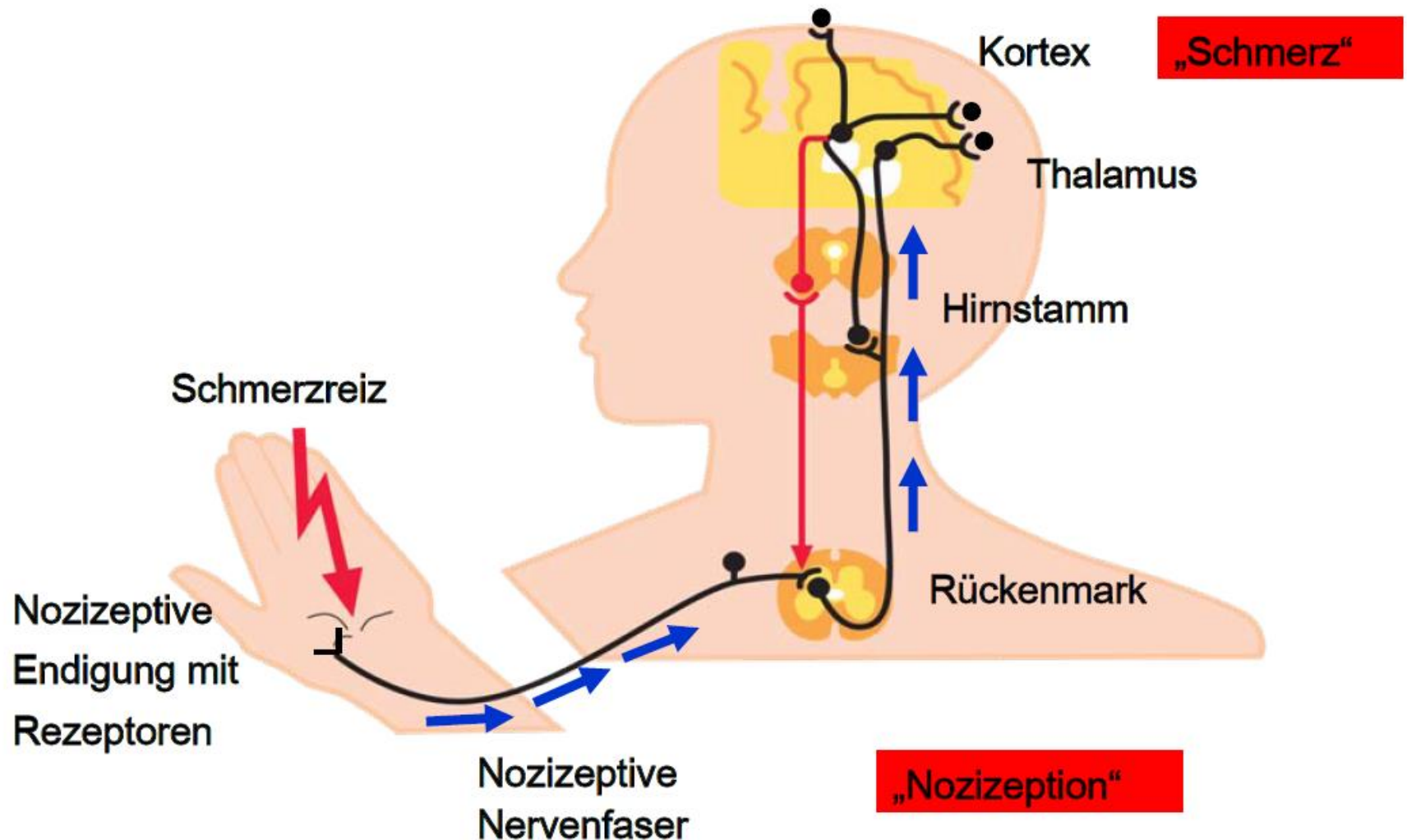
# Chronischer Sz

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-HT<sub>3</sub> antagonists (mostly prochlorperazine, chlorpromazine, domperidone).

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

# Nausea & Erbrechen: Meinung des Experten

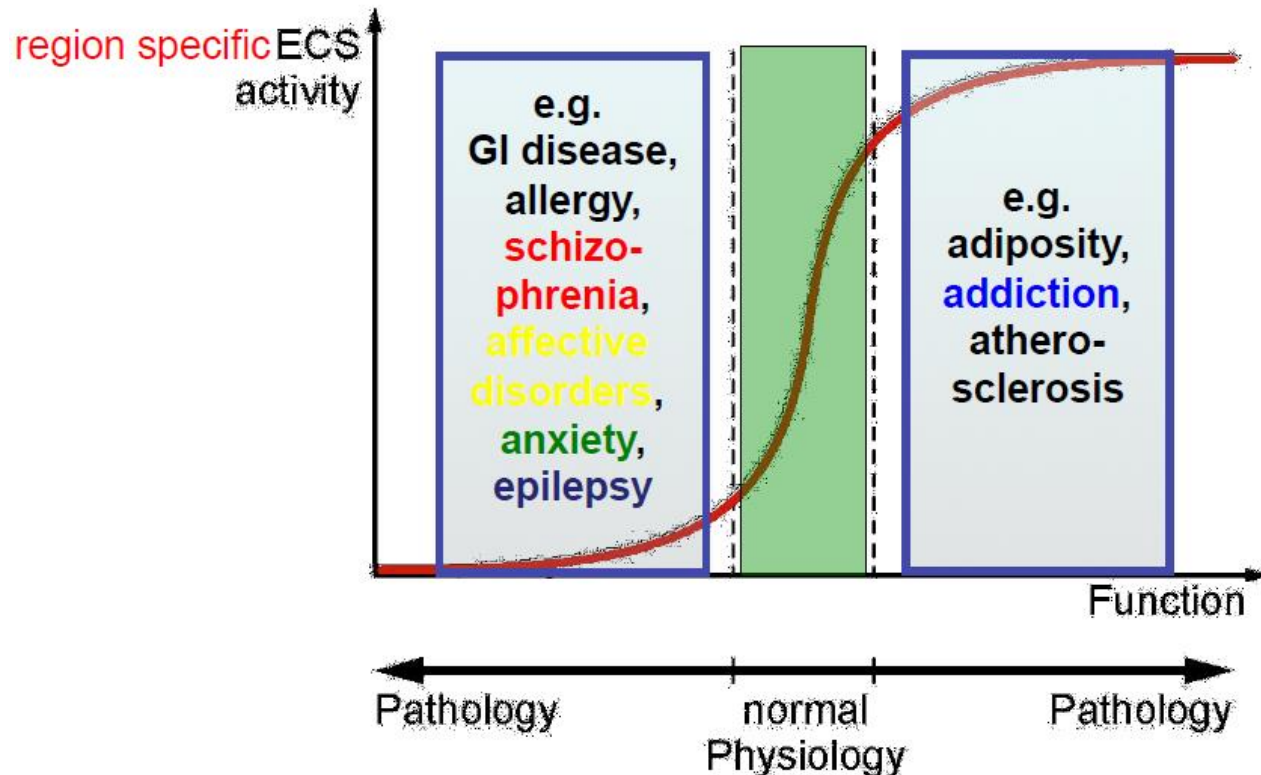
Cannabinoide haben einen Platz in der modernen antiemetischen Therapie. Speziell in der Palliative Care bei Patienten mit refraktärer Nausea und Erbrechen (Case Reports )

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*

## OPEN ACCESS

### Edited by:

José Alexandre Crippa,  
University of São Paulo, Brazil

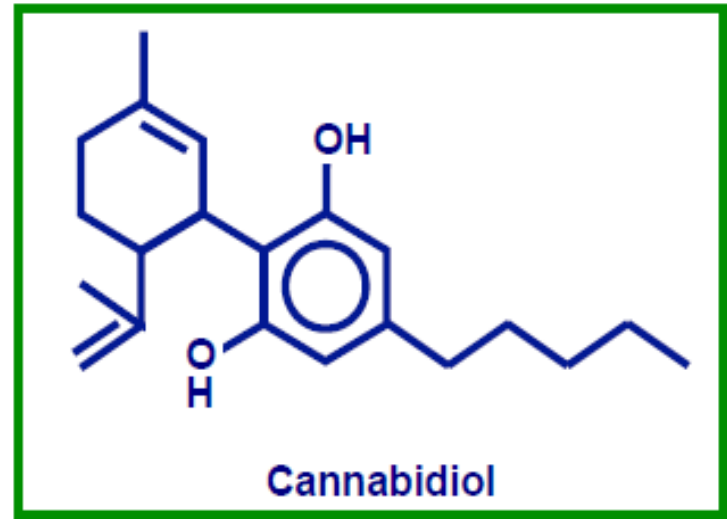
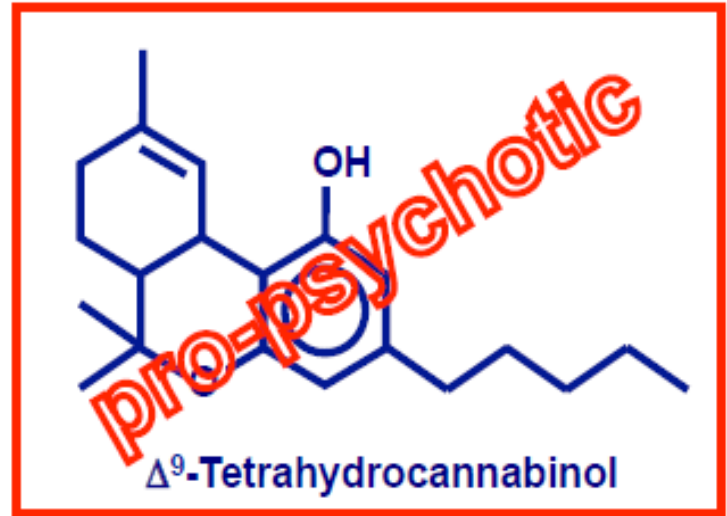
### Reviewed by:

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

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 ( $\Delta^9$ -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

# Canna- binoide und Psychose

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





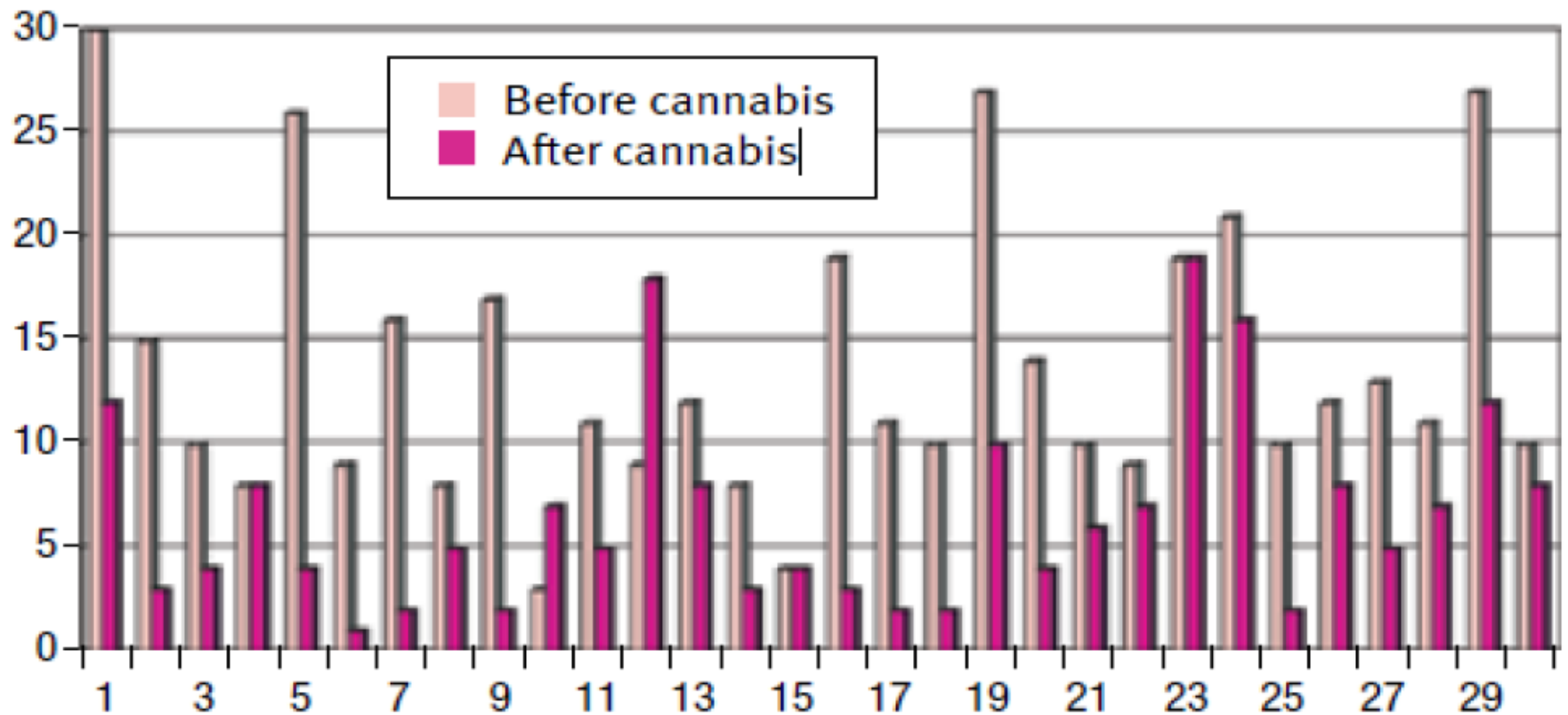
# Gemäss Studien von Rohleder et al.

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  $14 \pm 6$  to  $7 \pm 6$  ( $p < 0.005$ )

# 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.

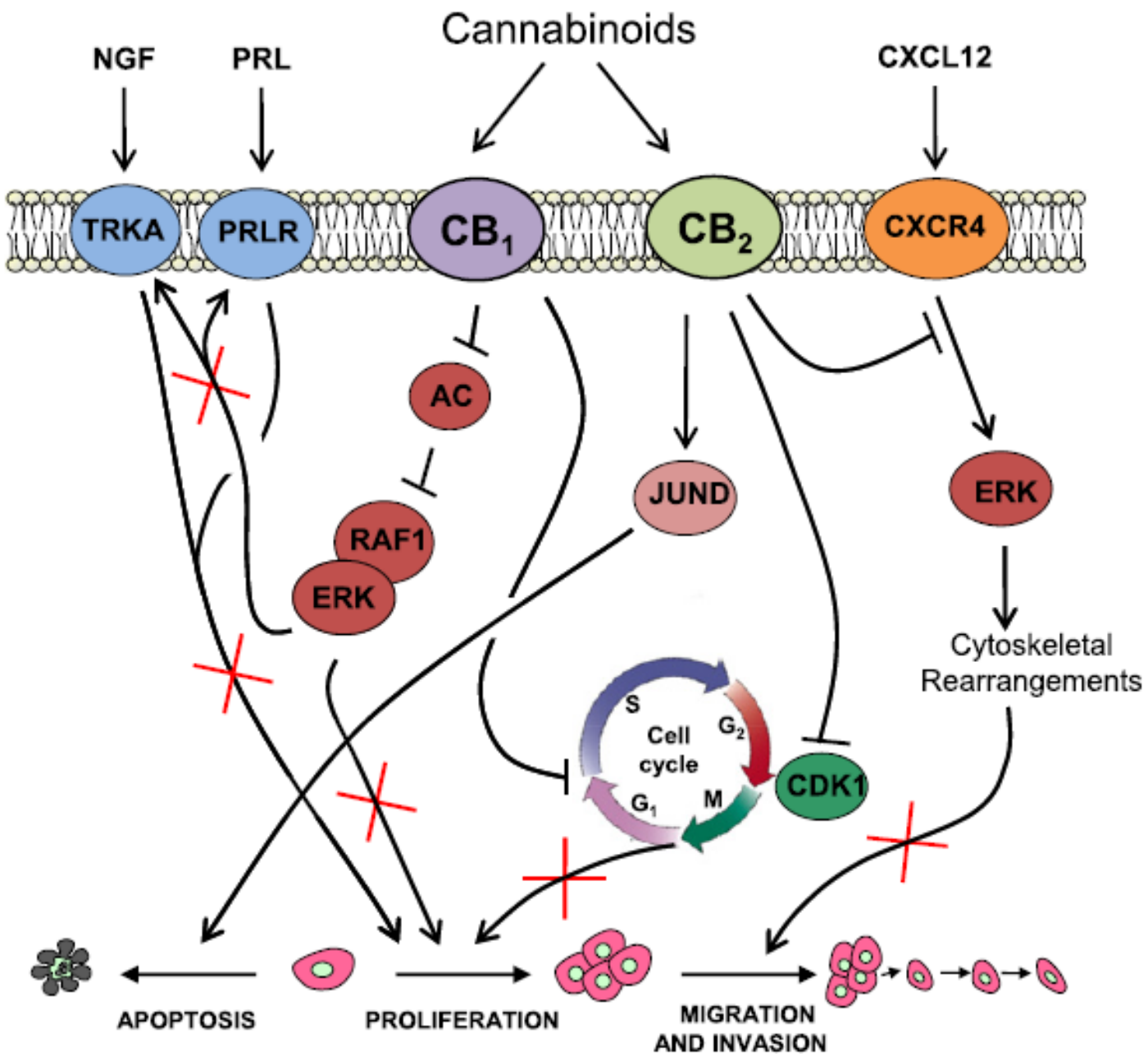


Fig. 2. Mechanism of cannabinoid-receptor mediated anti-tumor action in HER2-positive breast cancer.

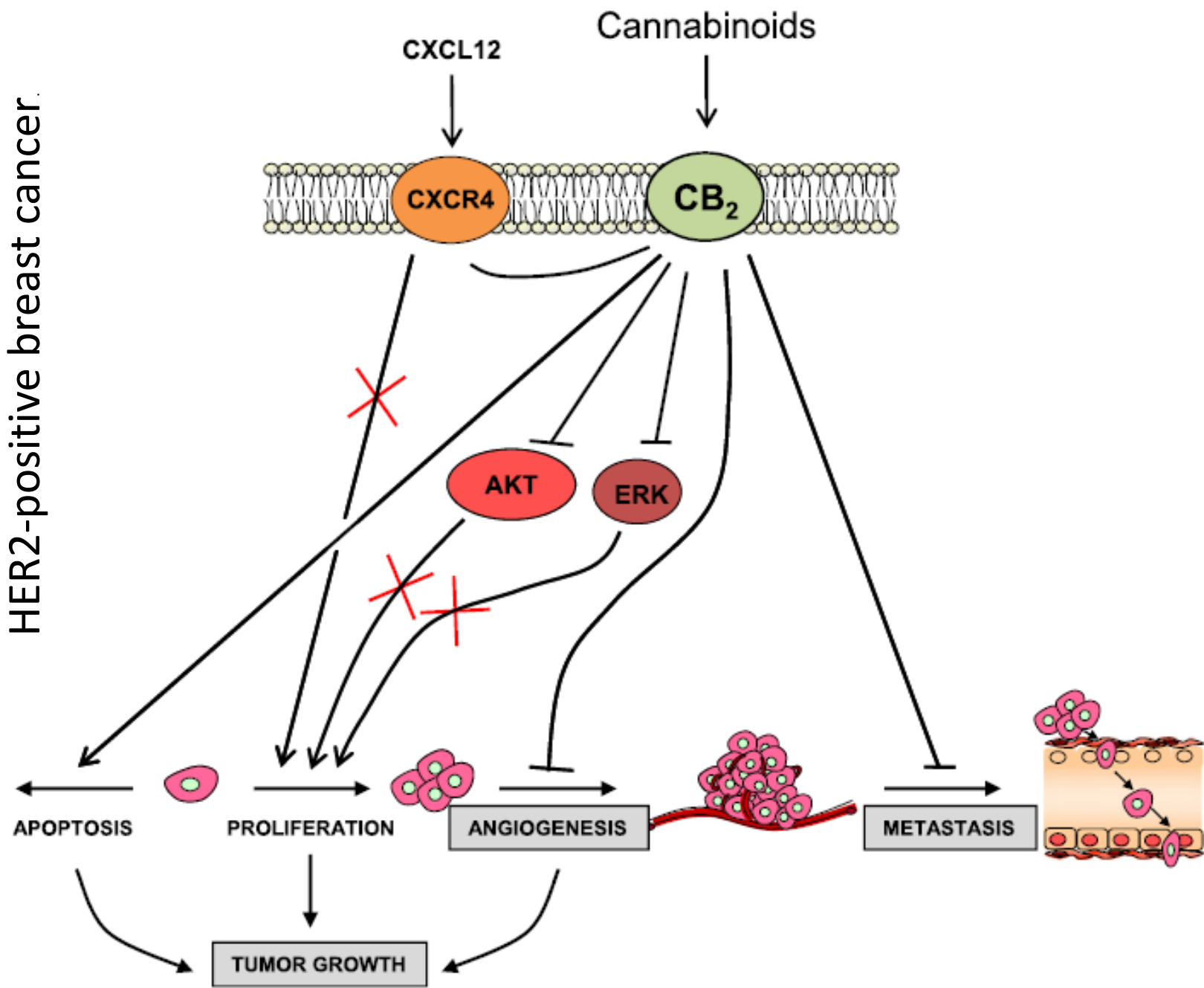
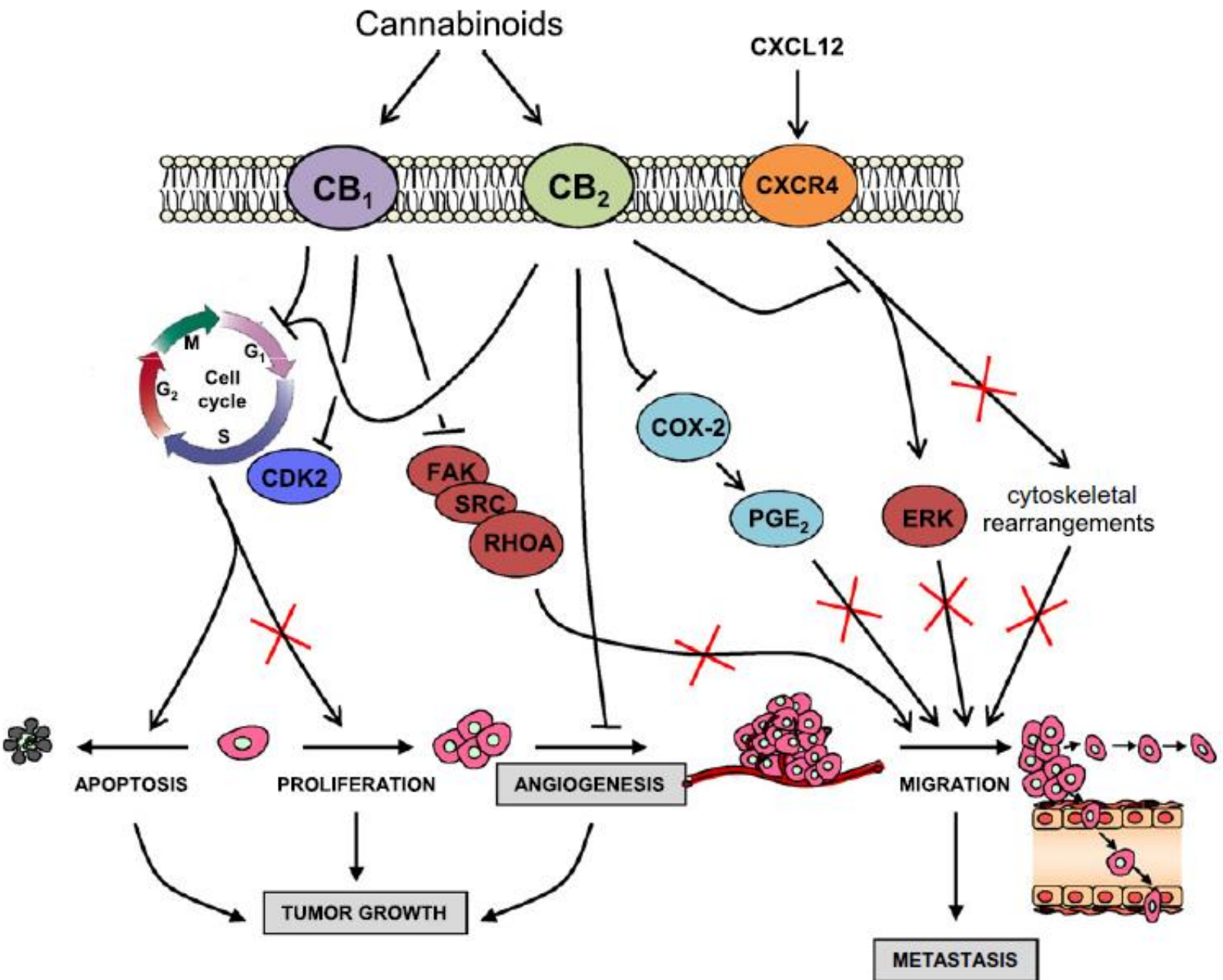




Fig. 3. Mechanism of cannabinoid-receptor mediated anti-tumor action in triple-negative breast cancer.



# 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