

***Cannabis sativa* und ihr Einsatz bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen**

1.) Möglicher Wirkmechanismus, wirksame Substanzen, vorhandene Präparate

Historischer Hintergrund

Die Nutzung von Cannabis (Hanf) als eine Nutz- und Heilpflanze hat eine jahrtausendealte Tradition. Der Gebrauch von Cannabis wurde bereits vor fast 5000 Jahren in der chinesischen Medizin als Heilpflanze erwähnt und in ägyptischen, griechischen, indischen und nahöstlichen Kulturen beschrieben (1). In der westlichen Medizin publizierte William O'Shaughnessy Mitte des 19. Jahrhunderts Arbeiten über die Wirkungen von indischem Hanf auf gesunde Tiere und beim Menschen mit Erkrankungen wie Rheuma, Hydrophobie, Cholera, Tetanus und kindliches Krampfleiden (2).

Chemische Zusammensetzung und pharmakologische Effekte

Es gibt drei Unterarten von Cannabis: Cannabis sativa, Cannabis indica und Cannabis ruderalis. Cannabis sativa ist die am weitesten verbreitete Pflanze, die sowohl für kommerzielle als auch für pharmazeutische Zwecke angebaut wird (3).

Identifiziert sind über 104 Phytocannabinoide als aktive Substanzen der Pflanze. Außerdem enthält die Pflanze Terpene, Flavonoide, stickstoffhaltige Verbindungen und weitere komplexe Pflanzenmoleküle (4). Von pharmakologischem Interesse und gut untersucht sind die beiden Hauptinhaltsstoffe der Pflanze, das Delta9-Tetrahydrocannabinol (THC) und das Cannabidiol (CBD). Neben THC und CBD sind Cannabinol und Cannabichromen (CBC), Cannabidivarin, Delta9-Tetrahydrocannabivarin und Cannabigerol (CBG) als weitere Phytocannabinoide bekannt und wissenschaftlich untersucht. THC und CBD sind schlecht wasserlöslich, haben aber eine gute Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln (5).

In den letzten Jahrzehnten fand sich ein breites wissenschaftliches Interesse für THC, das sich durch eine hohe Lipophilie und eine schnelle Verteilung in Geweben auszeichnet, die stark vaskularisiert sind (6).

Das THC ist verantwortlich für die psychoaktiven Effekte, da es als partieller Agonist für Cannabinoidrezeptoren vom Typ 1 (CB1) wirkt. CB1-Rezeptoren stellen die größte Gruppe von Bindungsstellen für Liganden im Zentralnervensystem dar mit Expression in Kleinhirn, Hirnstamm und im limbischen System (7), aber auch im Magen-Darm-Trakt, auf Makrophagen, Mastzellen und Keratinozyten (8).

CBD wiederum weist eine sehr geringe Affinität für CB1- und CB2-Cannabinoidrezeptoren (CBR1 und CBR2) auf (9). Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass CBD über verschiedene Mechanismen sowohl CBR1 aktivieren aber auch hemmen kann (10,11). CBD ist außerdem ein Agonist von Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren (12) und Transient-Receptor-Potential-Vanilloid-Typ-1 (TRPV1)-Rezeptoren (13).

CBD ist in der Lage die Signalwirkung von Adenosinrezeptoren zu verstärken, indem es die Inaktivierung von Adenosin hemmt, was auf eine mögliche therapeutische Rolle bei Schmerzen und Entzündungen schließen lässt (14).

Nach der Entdeckung des Endocannabinoidsystems (ECS) der Haut wurden die beiden Cannabinoidrezeptoren CBR1 und CBR2 in epidermalen Keratinozyten, Melanozyten, dermalen Zellen, Mastzellen, Schweißdrüsen, Haarfollikeln und Hautnervenfasern gefunden (15). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das ECS eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase, der Barrierefunktion der Haut und Regulierung der neuro-immunoendokrinen Hautfunktionen spielt (16,17). Störungen des ECS scheinen zur Entwicklung von Hauterkrankungen beizutragen (18). Studien mit Cannabinoidrezeptoren, selektiven Agonisten, Antagonisten und anderen regulatorischen Wirkstoffen, die den Spiegel und die Wirkung von Endocannabinoiden bei Entzündungsprozessen regulieren können, lieferten umfangreiche Belege für die zahlreichen immunmodulatorischen und entzündungshemmenden Wirkungen des ECS (19). Die positiven Effekte topischer Anwendung von Cannabis in der Dermatologie lassen sich nicht nur mit den Phytocannabinoiden begründen. Bekannt ist, dass Hanfsamenöl aufgrund seines hohen Anteils an mehrfach

ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) (20) und seines hohen Gehalts an Vitaminen und Mineralstoffen, wie Vitamin E, einen guten Hautschutz darstellt, der Trockenheit reduziert und den natürlichen Alterungsprozess der Haut verlangsamt (21).

Anwendung in der Medizin

Begriffsbestimmungen: Als medizinisches Cannabis werden Zubereitungen aus den Inhaltsstoffen der Cannabispflanzen bezeichnet, welche medizinischen Anwendungen dienen. Cannabinoide sind eine heterogene Gruppe von Stoffen, die auf die Cannabinoidrezeptoren wirken. Darunter zählen neben den Inhaltsstoffen der Pflanze auch synthetische Cannabinoide und Endocannabinoide. Bislang erfolgte die Anwendung von Cannabinoiden durch das sogenannte „Cannabis-Gesetz“ (Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften). Es umfasst die Verordnung von Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität sowie Arzneimittel mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon (§ 31 Abs. 6 Satz 1 SGB V). Mit der aktuellen Gesetzeslage ist seit dem 1.4.2024 eine neue Situation entstanden, unter anderem durch den Wegfall der Einordnung als Betäubungsmittel (BTM) und den Wegfall der damit verbundenen Regelungen. Lediglich Nabilon (reines synthetisches THC) ist nach wie vor BTM-pflichtig. An den Regeln zur Erstattungsfähigkeit von Cannabinoiden hat sich nichts geändert:

§ 31 Abs. (6) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch V im Wortlaut (Auszug)¹:

Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung haben Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten, orale Einnahme, Teeaufguss, Inhalation mit einem Verdampfer (Vaporisator) oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn

1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung

a) nicht zur Verfügung steht oder

b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann,

2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.

Jede Facharztgruppe kann unter diesen Voraussetzungen medizinisches Cannabis verordnen.

Für die medizinische Anwendung sind zugelassen:

- a) Nabiximol (Sativex®): CBD 2,5mg+THC 2,7 mg pro Sprühstoß, für die Therapie der mittelschweren bis schweren Spastik bei Erwachsenen mit Multipler Sklerose
- b) Cannabidiol (Epidyolex®): 1 ml der Lösung = 100 mg CBD, für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut- Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren.
- c) Nabilon (Canemes®, Cesamet®): Synthetisches THC, für die Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nausea bei Krebs-Patienten, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen.
- d) Dronabinol (Marinol®, Syndros®): Synthetisches THC, wird angewendet bei Kachexie/Anorexie und Appetitlosigkeit bei einer Krebserkrankung oder AIDS (Zulassung in den USA und Kanada).

Frei verkäuflich sind:

- Cannabiszubereitungen z.B. CBD Öl in verschiedenen Konzentrationen (1-40%). Salben oder Gels für die topische Anwendung, die mit CBD angereichert sind.

2. Überblick über die wissenschaftliche Evidenz und Literatur

1. Die Pub-Med-Suche (Stand 07.07.2023) nach wissenschaftlichen Publikationen zum Stichwort „medical cannabis“ ergab 13.219 Literaturquellen, davon waren 537 klinische Studien. Hauptsächlich wird der Einsatz von medizinischem Cannabis bei Schmerzen (u.a. Fibromyalgie-Syndrom, FMS), in der palliativen Versorgung, bei Insomnie und bei psychiatrischen Erkrankungen untersucht. 10 systematische Reviews liegen vor beim Stichwort „medical cannabis AND fibromyalgia“, von denen sich 6 mit dem Einsatz von Cannabinoiden beim FMS beschäftigen. Die Suche unter dem Stichwort „medical cannabis AND rheumatoid arthritis“ ergab 44 Treffer, darunter keine klinischen Studien, aber zwei systematische Reviews, wobei sich einer mit den chronischen Schmerzen befasst, die im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen auftreten (22). Eine Literaturanalyse beschäftigt sich mit dem Einsatz von Cannabinoiden bei rheumatischen Erkrankungen (23).
2. Die Stichwortsuche „medical cannabis AND psoriatic arthritis“ ergab zwei Ergebnisse. Darunter liegt ein Review vor, welches sich mit dem Einsatz von Komplementärmedizin bei Psoriasisarthritis beschäftigt, darunter mit dem Einsatz von medizinischem Cannabis (24). Die zweite Publikation beschäftigt sich mit dem Einsatz von Phytocannabinoiden bei der Psoriasis vulgaris (25).

Weitere experimentelle Studien haben gezeigt, dass Cannabinoide in vitro und in vivo analgetische und entzündungshemmende Wirkungen haben, was für einen Einsatz bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen interessant ist. Während einige klinische Studien die analgetische Wirkung von Cannabidiol (CBD) untersuchten, wurden die entzündungshemmenden Wirkungen hauptsächlich in In-vitro-Studien und präklinischen Tiermodellen nachgewiesen: Die besten Daten gibt es für die CBD-induzierte Unterdrückung der Zytokinproduktion in vitro (26), zum Beispiel: TNF- α (27), IFN- γ , IL-1 α (28) (29), IL-6 und IL-17A (30,31). Andere Studien deuten auf eine verringerte Aktivität von NF-kB hin, das die Expression von entzündungsfördernden Genen reguliert, sowie auf eine Hochregulierung des STAT3-Signalwegs, der eine gewisse Rolle bei der Entzündungshemmung spielt. Außerdem wurde für CBD und THC eine Verringerung der INF- β -Produktion und -Freisetzung berichtet, was insbesondere bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) von Bedeutung sein könnte (32).

Frühe tierexperimentelle Studien mit kollageninduzierter Arthritis berichten über eine immunsuppressive und anti-arthritische Wirkung von CBD. Die Studie von Malfait et al. zeigte im Tierversuch deutliche antiarthritische Effekte bei einer oralen Einnahme von CBD 25 mg/kg pro Tag, was aber für den Menschen eine inadäquat hohe Tagesdosis darstellen würde. Eine Analyse von Mäusekniesynovialzellen zeigte eine Reduktion von Interferonen (IFN) und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) in Zytokin-Assays (33). Die entzündungshemmenden und antiarthritischen Wirkungen wurden durch weitere Tierstudien bestätigt. Die Wirkung wurde als vielversprechend angesehen, vor allem weil keine psychoaktiven Effekte nachgewiesen wurden (34).

Eine kleine klinische Studie mit 58 Patienten zeigt, dass die Verwendung von oraler Lösung eines standardisierten Cannabismedikaments mit CBD/THC (Sativex®) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einer signifikanten Verbesserung der Bewegungs- und Ruheschmerzen sowie des globalen Krankheitsaktivitätsscores (DAS28) führte (35). Allerdings war die CBD-Dosis in dieser Studie im Vergleich zu CBD-Dosen als Monotherapie, z. B. bei Epilepsie niedrig. Daher werden die Hauptwirkungen in dieser Studie wahrscheinlich hauptsächlich durch die THC-Komponente vermittelt.

3.) Mögliche Anwendungen in der Rheumatologie inclusive zu erwartender positiver Effekte

Weitere qualitativ hochwertige klinische Studien sind notwendig um die in in vitro Experimenten gezeigten antiinflammatorischen Effekte bei klinischer Anwendung zu belegen. Eine 2021 publizierte Metaanalyse wertete 15 Beobachtungsstudien mit 10 873 rheumatologischen Patienten (RA, Lupus, „Arthritis“, FMS) aus. Ermittelt wurde die Anzahl der Patienten, die jemals Cannabis konsumiert hatten oder weiterhin Cannabis konsumieren. Diese Kriterien trafen für jeden sechsten Patienten zu. In sechs Studien wurden die Auswirkungen von Cannabis auf Schmerzen ausgewertet (n = 1079 Patienten). Im Vergleich zum Ausgangswert war der Cannabiskonsum mit einer signifikanten Abnahme der Schmerzen verbunden, gemessen an der visuellen Analogskala (VAS) (36). Zwei der ausgewerteten Studien berichteten über eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und depressionsbedingter Symptome bei FMS-Patienten. Auch Schlafstörungen verbesserten sich nach Cannabiskonsum, allerdings nur in einer dieser beiden Studien in signifikanter Weise. Eine Review-Analyse wertete Studien bzgl. Einsatz von Cannabinoiden bei Schmerzen im Zusammenhang mit einem FMS im Zeitraum zwischen 2015-2019 aus. Nach kritischer Auswertung wurden nur fünf Artikel (in englischer Sprache, Beobachtungsstudien und Kohortenanalysen) als relevant eingestuft. Auch wenn die Ergebnisse nahelegen, dass medizinisches Cannabis eine sichere und wirksame Behandlung von FMS-Schmerzen ermöglichen könnte, verhinderten schwerwiegende methodische Einschränkungen der untersuchten Studien eine endgültige Empfehlung der Verwendung von Cannabinoiden zur Schmerzbehandlung von FMS-Patienten (37). Ein aktueller Review von 2023 bestätigt die vorausgegangenen Ergebnisse. In die Auswertung wurden vier randomisierte kontrollierten Studien (RCTs) und fünf Beobachtungsstudien (insgesamt 564 Patienten) einbezogen, die die Auswirkungen von Cannabis auf die FMS-Symptome untersuchten. In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden Belege von geringer Qualität gefunden, die eine kurzfristige Schmerzlinderung durch medizinisches Cannabis bei FMS unterstützen. Die Autoren sahen mögliche positive Auswirkungen auf die Lebens- und Schlafqualität, Stimmung, Libido und Appetit, forderten jedoch weitere Studien, um diese Ergebnisse zu untermauern (38).

Eine experimentelle randomisierte, placebokontrollierte Crossover-Studie mit 20 FMS-Patienten untersuchte die kurzfristige analgetische Wirkung von inhaliertem medizinischem Cannabis mit unterschiedlichem Gehalt von THC und CBD. Erfasst wurden die Druck- und elektrischen Schmerzschwellen, die Spontanschmerzwerte (auf einer 11-stufigen visuellen Analogskala (von 0 = kein Schmerz bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) sowie die psychotropen Effekte über 3 Stunden. Diese Studie zeigt, dass inhalierte Cannabinoide bei chronischen Schmerzpatienten nur geringe analgetische Reaktionen nach einer einzigen Inhalation aufweisen. Allerdings wiesen mehr Probanden, die die Cannabissorte Bediol (13.4-mg THC, 17.8-mg CBD; Bedrocan International BV, Veendam, the Netherlands) erhielten, einen Rückgang der Schmerzwerte um 30 % auf (90 % gegenüber 55 % der Placebo-Patienten, P = 0,01) (39).

Diese Studie weist auf das komplexe Verhalten von inhalierten Cannabinoiden und die Wechselwirkung zwischen THC und CBD hin. Weitere Studien sind erforderlich, um die langfristigen Auswirkungen der Cannabinoid-Behandlung und ihrer psychotropen Wirkungen auf die Schmerzlinderung zu ermitteln.

Eine kanadische Publikation von 2023 berichtete, dass der medizinische Cannabiskonsum bei Rheumapatienten in der klinischen Routineversorgung um das Zweifache höher war als in der Allgemeinbevölkerung ähnlichen Alters. Dieser Konsum wurde mit einer schwereren Erkrankung, Schmerzen und früherem Freizeitkonsum in Verbindung gebracht (40).

Klinische Studien zur Psoriasisarthritis (PsA), Spondyloarthritis oder rheumatologischen Systemerkrankungen sind nicht vorhanden. Auswertungen einer kanadischen Datenerhebung mit 151 PsA-Patienten zeigen, dass 30% innerhalb des letzten Jahres frei verkäufliches Cannabis konsumierten, davon etwas mehr als die Hälfte zur Schmerzlinderung bei Arthritis. Im Vergleich zu den Nichtkonsumenten waren die Cannabiskonsumenden jünger, hatten eine kürzere PsA-Dauer und eine schlechtere psychische Gesundheit, gemessen mit dem SF-36. Die Befragten sahen die Vorteile des Cannabiskonsums in der Unterstützung des Schlafs und der Linderung von Arthritis Schmerzen (41).

Einschränkend ist zu sagen, dass die Dauer der Behandlung, die unerwünschten Wirkungen, die langfristige Nachsorge und das Abhängigkeitspotential weiter untersucht werden müssen. In den verschiedenen Studien wurden verschiedene Applikationsformen von medizinischem Cannabis untersucht, daher kann (noch) keine konkrete Empfehlung darüber ausgesprochen werden, welche Einnahmeform sich am besten eignet.

4.) Mögliche Nebenwirkungen und Limitationen

Die 2022 publizierte deutsche Cannabis-Begleiterhebung (04/2017-03/2022) schloss 16.809 vollständige Datensätze in die Auswertung ein (42). Bei 73% erfolgte die Verordnung von medizinischem Cannabis aufgrund von Schmerzen, bei 10% zur Behandlung einer Spastik, bei 6% zur Therapie von Wasting/Anorexie und bei 10% mit anderen Beschwerden. Bei 18% der Patienten lag eine bösartige Neubildung vor. Der dokumentierte Anteil an Diagnosen mit explizit entzündlich rheumatischen Erkrankungen ist mit 2,6% klein (FMS n=307, Spondylitis ankylosans n=53, RA n=82). Knapp 75% der Patienten berichteten durch die Anwendung von Cannabisarzneimitteln eine Besserung ihrer Symptomatik. Nebenwirkungen waren häufig, aber in der Regel milde. Müdigkeit und Schwindel (insbesondere bei Frauen) traten sehr häufig auf. Bei einem Drittel der Patienten wurde die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen, hauptsächlich aufgrund fehlenden Effektes (38,5%). Bei knapp 26% der Fälle waren Nebenwirkungen der Abbruchgrund, in 20% das Versterben der Betroffenen. In 70% der Fälle wurde eine Besserung der Lebensqualität berichtet. Mit Cannabisbluten behandelte Patientinnen und Patienten bewerten den Therapieerfolg grundsätzlich höher, brechen die Therapie seltener ab und geben seltener Nebenwirkungen an als bei Anwendung von konventionellen Cannabis-Arzneimitteln z.B. mit Sativex®. Bei der Anwendung von Cannabisblüten wurde die Nebenwirkung „euphorisierende Wirkung“ dreimal häufiger berichtet als bei den Cannabisarzneimitteln².

Aus klinischen Studien mit hochdosiertem CBD (Epidyolex®) zur Behandlung von Epilepsie und psychiatrischen Erkrankungen liegen Daten vor über CBD-induzierte Arzneimittelwechselwirkungen, Leberanomalien, Durchfall, Müdigkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit (43). Arzneimittel wie Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut können die Plasmaspiegel von CBD senken, indem sie CYP3A4/2C9 induzieren. Des Weiteren wird in der Fachinformation von Epidyolex® auf klinisch signifikante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger CBD-Anwendung mit z.B. Warfarin, Omeprazol, Propofol und Lorazepam hingewiesen³. Auch in der Fachinformation von Sativex® wird auf mögliche Medikamenteninteraktionen z.B. mit Ketokonazol, Ritonavir, Clarithromycin oder Fluconazol und auf eine entsprechende Dosistitration hingewiesen⁴.

Daten aus der klinischen Anwendung liegen bei neurologischen Indikationen wie der multiplen Sklerose vor. Eine systematische Literaturanalyse (41 klinische Studien, n=4.550) bewertet den Effekt und das Sicherheitsprofil von medizinischem Cannabis (44).

Darüber hinaus wurde eine längere Einnahme von Cannabinoiden mit der Entwicklung einer Abhängigkeit in Verbindung gebracht. Bei prädisponierten Personen wurde ein erhöhtes Risiko für psychotische Störungen (Somatisierung, Depressionen, Angstzustände, phobische Angstzustände, Reizbarkeit, paranoide Gedanken und Psychosen) festgestellt (45,46). Die Review-Analyse wurde dadurch limitiert, dass nur eine Minderheit der Studien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasste.

Auch medizinisches Cannabis besitzt ein Abhängigkeitspotential wie Opioide, die im Rahmen einer analgetischen Therapie eingesetzt werden (46,47). In ihrer Langzeitbeobachtungsstudie mit 180 chronischen Schmerzpatienten fanden Takakuwa et al. (2020) heraus, dass medizinisches Cannabis den Konsum verschreibungspflichtiger Opioide verringern kann und bei mehr als der Hälfte der Patienten als bevorzugte Alternative zu verschreibungspflichtigen Opioiden wirkt (48).

5.) Abschließende Empfehlung der Kommission

Für medizinisches Cannabis liegt keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz aus klinischen Studien vor, die eine explizite Verordnung bei einer definierten entzündlich-rheumatischen Erkrankung zur Krankheitsmodifikation oder zur symptomatischen Therapie begründet. Für den Einsatz bei (vor allem

neuropathischen) Schmerzen, Schlafstörungen und zur Verbesserung der Lebensqualität liegen positive Daten aus der Behandlung chronischer Schmerzpatienten und neurologischer Erkrankungen vor. Diese können in Einzelfällen die Anwendung bei ausgewählten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts rechtfertigen. Eine Verordnung kann dann im Rahmen der gesetzlichen Rahmenbedingungen der Verordnungsfähigkeit (§ 31 Abs. (6) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch V) in Betracht gezogen werden.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass Daten zur Dosis, Langzeiteffekten und Nebenwirkungen nicht in ausreichendem Maße vorliegen. Ein Abhängigkeitspotential sollte berücksichtigt werden. Bei chronischen Schmerzerkrankungen kann eine Opioidreduktion mit medizinischem Cannabis erzielt werden. Über das Nebenwirkungsprofil und Medikamenteninteraktionen sollen die verordnenden Ärzte und Patienten informiert sein.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav* 2017;70:298–301.
2. O'Shaughnessy WB. Extract from a memoir on the preparations of the indian hemp, or gunjah, [cannabis indica] their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *J Asiat Soc Bengal* 1839;93:732–45.
3. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G Cannabis Sativa: The Plant Of The Thousand And One. *Front Plant Sci.* 2016 Feb 4;7:19. *Front Plant Sci.* 2016 Feb 4;7:19.
4. El Sohly, M. A., and W. Gul. 2014. Constituents of cannabis sativa. In *Handbook of Cannabis*. Oxford, UK: Oxford University Press. P. 20.
5. Hanus, L.O.; Meyer, S.M.; Munoz, E.; Tagliatalata-Scafati, O.; Appendino, G. Phytocannabinoids: A unified critical inventory. *Nat. Prod. Rep.* 2016, 33, 1357–1392.
6. Bloomfield, M.A.P.; Hindocha, C.; Green, S.F.; Wall, M.B.; Lees, R.; Petrilli, K.; Costello, H.; Olabisi Ogunbiyi, M.; Bossong, M.G.; Freeman, T.P. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacol. Ther.* 2019, 195, 132–161.
7. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008 Jan;153(2):199–215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442. Epub 2007 Sep 10.
8. Mackie, K. 2006. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 46:101–122.
9. Thomas, A., G. L. Baillie, A. M. Phillips, R. K. Razdan, R. A. Ross, and R. G. Pertwee. 2007. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology* 150(5):613–623.
10. Laprairie, R. B., A. M. Bagher, M. E. Kelly, and E. M. Denovan-Wright. 2015. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology* 172(20):4790–4805.
11. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, Stott CG, Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* 2011 Aug;163(7):1479–94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x. PMID: 21175579; PMCID: PMC3165957.
12. Sonego, A.B.; Gomes, F.V.; Del Bel, E.A.; Guimaraes, F.S. Cannabidiol attenuates haloperidol-induced catalepsy and c-Fos protein expression in the dorsolateral striatum via 5-HT1A receptors in mice. *Behav. Brain Res.* 2016, 309, 22–28.
13. Hassan, S.; Eldeeb, K.; Millns, P.J.; Bennett, A.J.; Alexander, S.P.; Kendall, D.A. Cannabidiol enhances microglial phagocytosis via transient receptor potential (TRP) channel activation. *Br. J. Pharmacol.* 2014, 171, 2426–2439.
14. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 16;103(20):7895–900. doi: 10.1073/pnas.0511232103. Epub 2006 May 3. PMID: 16672367; PMCID: PMC1472541.
15. Ständer, S.; Schmelz, M.; Metze, D.; Luger, T.; Rukwied, R. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J. Dermatol. Sci.* 2005, 38, 177–188.

16. Scheau, C.; Badarau, I.A.; Mihai, L.-G.; Scheau, A.-E.; Costache, D.O.; Constantin, C.; Calina, D.; Caruntu, C.; Costache, R.S.; Caruntu, A. Cannabinoids in the pathophysiology of skin inflammation. *Molecules* 2020, 25, 652.
17. Cintosun, A.; Lara-Corrales, I.; Pope, E. Mechanisms of cannabinoids and potential applicability to skin diseases. *Clin. Drug Investig.* 2020, 40, 293–304.
18. Bíró, T.; Tóth, B.I.; Haskó, G.; Paus, R.; Pacher, P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: Novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009, 30, 411–420.
19. Sheriff, T.; Lin, M.J.; Dubin, D.; Khorasani, H. The potential role of cannabinoids in dermatology. *J. Dermatolog. Treat.* 2020, 31, 839–845.
20. Callaway, J.C. Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica* 2004, 140, 65–72.
21. Vaughn, A.R.; Clark, A.K.; Sivamani, R.K.; Shi, V.Y. Natural oils for skin-barrier repair: Ancient compounds now backed by modern science. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018, 19, 103–117.
22. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz.* 2016 Feb;30(1):47-61. doi: 10.1007/s00482-015-0084-3. PMID: 26767993.
23. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, Landry T, Leclercq S, Mcdougall JJ, Shir Y, Shojania K, Walsh Z. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 May;68(5):681-8. doi: 10.1002/acr.22727. PMID: 26548380.
24. Roberts JA 4th, Mandl LA. Complementary and Alternative Medicine Use in Psoriatic Arthritis Patients: a Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2020 Sep 28;22(11):81. doi: 10.1007/s11926-020-00956-x. PMID: 32989481.
25. Wroński A, Jarocka-Karpowicz I, Stasiewicz A, Skrzydlewska E. Phytocannabinoids in the Pharmacotherapy of Psoriasis. *Molecules.* 2023 Jan 25;28(3):1192. doi: 10.3390/molecules28031192. PMID: 36770858; PMCID: PMC9920113.
26. Watzl B, Scuderi P, Watson RR. Marijuana components stimulate human peripheral blood mononuclear cell secretion of interferon-gamma and suppress interleukin-1 alpha in vitro. *Int J Immunopharmacol.* 1991;13: 1091-1097.
27. Hobbs JM, Vazquez AR, Remijan ND, Trotter RE, et al. Evaluation of pharmacokinetics and acute anti-inflammatory potential of two oral cannabidiol preparations in healthy adults. *Phytotherapy Research.* 2020;1-8.
28. Kaplan BL, Springs AE, Kaminski NE. The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT). *Biochem Pharmacol.* 2008;76:726-737.
29. Ki Hoon Han, Sunny Lim, Jewon Ryu, Cheol-Whan Lee, Yuna Kim, Ju-Hee Kang, Soon-Suk Kang, Yeong Ki Ahn, Chan-Sik Park, Jae Joong Kim. CB1 and CB2 cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages. *Cardiovascular Research*, Volume 84, Issue 3, 1 December 2009, Pages 378–386.
30. Nichols MJ, Kaplan Barbara LF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis and Cannabinoid Research.* Volume 5, Number 1, 2020, S. 12-31.
31. Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Rimmermann N, Ben-Hun A, Vogel Z. Cannabinoids decrease the TH17 inflammatory autoimmune phenotype. *J Neuroimmune Pharmacol* (2013) 8:1265-1276.
32. Kozela E, Pietr M, Rimmerman AJ, Levy R, Vogel Z. Cannabinoids Delta-9- Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Inhibit the Lipopolysaccharide-activated NF-kB and Interferon-g/STAT Proinflammatory Pathways in BV-2 Microglial Cells. *The Journal of biological chemistry.* VOL.285,NO.3,pp.1616–1626, January 15, 2010.
33. Malfait A. M., Gallily R. , Sumariwalla P. F., Malik A. S., Andreakos E., Mechoulam R., Feldmann M.. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Aug 2000, 97 (17) 9561-9566; DOI: 10.1073/pnas.16010589.
34. Sumariwalla PF, Gallily R, Tchilibon S, Fride E, Mechoulam R, Feldmann M. A novel synthetic, nonpsychoactive cannabinoid acid (HU-320) with antiinflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):985-98. doi: 10.1002/art.20050. PMID: 15022343.
35. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 50– 2.

36. M Guillouard et al., Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases: a systematic review and meta-analysis, *Rheumatology*, Volume 60, Issue 2, February 2021, Pages 549–556, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa534><https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa534>
37. Cameron EC, Hemingway SL. Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015-2019). *J Cannabis Res*. 2020 May 29;2(1):19. doi: 10.1186/s42238-020-00024-2. PMID: 33526114; PMCID: PMC7819299.
38. Strand NH, Maloney J, Kraus M, Wie C, Turkiewicz M, Gomez DA, Adeleye O, Harbell MW. Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2023 Jun 2;11(6):1621. doi: 10.3390/biomedicines11061621. PMID: 37371716; PMCID: PMC10295750.
39. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019 Apr;160(4):860-869. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001464. PMID: 30585986; PMCID: PMC6430597.
40. Rampakakis E, Thorne C, Cesta A, Movahedi M, Li X, Mously C, Ahluwalia V, Brophy J, Ciaschini P, Keystone E, Lau A, Major G, Pavlova V, Pope JE, Bombardier C. Medical cannabis use by rheumatology patients in routine clinical care: results from The Ontario Best Practices Research Initiative. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Jan;41(1):118-125. doi: 10.55563/clinexprheumatol/b85xu5. Epub 2022 May 23. PMID: 35616591.
41. Tsang, J., Silverberg, O., Machhar, R. et al. Exploring cannabis use and perspectives among psoriatic disease patients. *Clin Rheumatol* 41, 1431–1437 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06066-6>
42. Schmidt-Wolf, G., Cremer-Schaeffer, P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. *Bundesgesundheitsbl* 64, 368–377 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03285-1>.
43. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901. PMID: 31161980; PMCID: PMC7052834.
44. Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F, Vecchi S, Davoli M. Revisione sistematica sull'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis per i pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie [Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy]. *Epidemiol Prev*. 2017 Sep-Dec;41(5-6):279-293. Italian. doi: 10.19191/EP17.5-6.AD01.069. PMID: 29119763.
45. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374(9698):1383-91.
46. Schlag AK, Hindocha C, Zafar R, Nutt DJ, Curran HV. Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(7):773-785. doi:10.1177/0269881120986393
47. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, et al. (2014) The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: The role of opioid prescription. *Clin J Pain* 30: 557–564.).
48. Takakuwa K, Hergenrather J, Shofer F, et al. (2020) The impact of medical cannabis on intermittent and chronic opioid users with back pain: How cannabis diminished prescription opioid usage. *Cannabis Cannabinoid Res* 5: 263–270.

¹ https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/31.html (abgerufen am 14.04.2024)

² <https://www.bfarm.de/cannabis-begleiterhebung> (abgerufen am 29.04.2024)

³ https://www.epidyolex.de/sites/default/files/documents/14394_EDY_GER_LD_XX_Fachinformation.pdf (abgerufen am 29.04.2024)

⁴ <https://pp.jazzpharma.com/pi/sativex.ch.PI-de.pdf> (abgerufen am 29.04.2024)