

Zur klinischen Wirksamkeit von Präparaten aus dem Hanf

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung	3
2. Cannabinoide	4
2.1. Wirkungsmechanismus	4
2.2. Experimentelle Untersuchungen	4
2.3. Klinische Studien bei Schmerz-Syndromen und in der Palliativmedizin	4
2.4. Neuropathische Schmerzen	5
2.5. Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen	5
2.6. Viszerale Schmerzen	5
2.7. Tumorschmerzen	5
2.8. Bei Appetitmangel und Gewichtsabnahme	5
2.9. Antientzündliche Wirkung	5
3. Auf CBD standardisierter Hanfextrakt	6
3.1. Toxizität	7
3.2. Akute Toxizität beim Menschen	7
3.3. Chronische Toxizität beim Menschen	7
4. Literatur	8

1. Zusammenfassung

Unter den über 100 im Hanf enthaltenden Cannabinoiden befindet sich das psychotrop wirkende Tetrahydro-Cannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), das vermutlich einen Teil der negativen zentralen Wirkungen des THCs kompensieren kann.

Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Cannabonoide unter anderem bei Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen, multipler Sklerose, Epilepsie, Schmerzen, Ängsten/Depressionen, Krebs und entzündlichen Erkrankungen hilfreich sein könnten. Doch ist die Datenlage zur Evidenz der Wirksamkeit der Cannabonoide immer noch unzureichend. Medizinalhanf, teil- oder voll-synthetische Substanzen wie CBD, Dronabinol, Nabilon (ein THC-Agonist) waren bei neuropathischen Schmerzen dem Plazebo nur marginal überlegen und gingen mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen einher. Bei Tumorschmerzen, rheumatischen und gastrointestinalen Schmerzen und bei Appetitlosigkeit aufgrund von Krebs oder AIDS ist die Wirksamkeit für die Cannabinoide nicht ausreichend belegt.

In den USA wurde kürzlich das Orphan-Arzneimittel Epidiolex[®] zugelassen, das nahezu 100% CBD enthält (THC-Gehalt < 0,1%) mit der Indikation «epileptische» Anfälle bei Kindern (älter als 2 Jahre) mit seltenen Erkrankungen. Heute liegt eine Meta-Analyse mit 4 Studien bei Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom vor. Die Anfallshäufigkeit unter Epidiolex[®] war etwa 20% geringer als unter Plazebo. An unerwünschten Wirkungen traten vor allem Somnolenz auf, ausserdem eine Abnahme des Appetits, Diarrhoe, Fatigue und ein Anstieg der Transaminasen im Serum. Zum Teil beruhen die Nebenwirkungen auf der Ko-Medikation mit konventionellen Antiepileptika. Zu anderen Indikationen wie Psychosen, Angstzuständen, Entwöhnung bei Nikotin- und Cannabis-Abusus liegen nur Pilotstudien vor.

2. Cannabinoide

Die Hanfdroge *Cannabis sativa* enthält über 100 Cannabinoide, darunter Δ -9-trans-Tetrahydro-Cannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) und Cannabinoide vom Cannabigerol-, Cannabichromen-, Δ -8-trans-Tetrahydrocannabinol-, Cannabicyclol-, Cannabielsoin-, Cannabinol-, Cannabinodiol-, und Cannabistriol-Typ. Hanf-Pflanzen können als Hauptcannabinoid ganz unterschiedliche Cannabinoide besitzen. Je nach Ausgangsmaterial kann die klinische Wirkung des Hanf-Produkts deshalb unterschiedlich sein. Das aus den Früchten hergestellte fette Samenöl enthält keine Cannabonoide (Blaschek et al., 2016).

THC ist eine psychoaktive Substanz, die mit den zentralen Cannabis-Nebenwirkungen korreliert. CBD besitzt keine psychoaktive Wirkung und kompensiert vermutlich einen Teil der negativen zentralen Wirkungen des THCs, z.B. THC induzierten Angstzustände, Depressionen, Psychosen und Hirnleistungsstörungen. Doch nicht alle experimentellen Untersuchungen konnten dies belegen (Boggs et al., 2017). 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.

2.1. Wirkungsmechanismus

Im Unterschied zu THC besitzt CBD nur eine geringe Affinität zu den CB₁- und CB₂-Rezeptoren (Pisanti et al., 2017). Am CB₂-Rezeptor löst CBD eine inverse agonistische Reaktion aus (Pisanti et al., 2017), am TPVR-1-Rezeptor hat es eine Wirkung wie Capsaicin, was die Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen erklären könnte. Darüber hinaus wirkt CBD über μ - und delta-Opioidrezeptoren. Die Bindung an die serotoninergeren 5-HT_{1A}-Rezeptoren könnte die antidepressive Wirkung reflektieren. Am GPR55-Rezeptor wirkt CBD antagonistisch (Pisanti et al., 2017, Bergamaschi et al., 2011).

2.2. Experimentelle Untersuchungen

In-vitro- und tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Cannabonoide unter anderem bei Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen, multipler Sklerose, Epilepsie, Schmerzen, Ängsten/Depressionen, Krebs und entzündlichen Erkrankungen hilfreich sein könnten. Doch ist die Evidenz der Wirksamkeit von Cannabonoiden kaum mit klinischen Studien untermauert (Boggs et al., 2017).

2.3. Klinische Studien bei Schmerz-Syndromen und in der Palliativmedizin

Aus randomisierten kontrollierten Studien geht hervor, dass die schmerzlindernde Wirkung von Cannabonoiden (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 dem Placebo nur marginal überlegen war und dass unter der Behandlung mit Cannabinoiden mehr Nebenwirkungen auftraten als unter der Placebo-Gabe (Petzke et al., 2016). Bei Einnahme von Antikonvulsiva und HIV-Proteasehemmern, die oft bei neuropathischen Schmerzen verordnet werden, ist mit Wechselwirkungen durch Interaktionen mit CYP450-2C9 und -3A4 zu rechnen. Auch eine Meta-Analyse systematischer Reviews, die prospektive Langzeit-Beobachtungsstudien mit Medizinalhanf bzw. mit THC/CBD-Spray einbezog, kam zu dem Schluss, dass **bei neuropathischen Schmerzen eine nur eingeschränkte Evidenz der Wirksamkeit** für den Einsatz von Cannabinoiden besteht. **Bei Tumorschmerzen, rheumatischen und gastrointestinalen Schmerzen sowie bei Appetitlosigkeit aufgrund von 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 Nebenwirkungen einher (Häuser et al., 2017). 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 nach den Standards der evidenzbasierten Medizin hin** (Häuser et al., 2017).

2.4. Neuropathische Schmerzen

Drei systematische Reviews analysierten bis zu 25 randomisierte klinische Studien mit 1837 Teilnehmern und einer Studiendauer von 5 Stunden bis 15 Wochen. 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 unterschied sich aber nicht zwischen den Patienten, die Medizinalhanf bzw. Plazebo erhalten hatten. Die Autoren schlussfolgerten, dass Medizinalhanf kurzfristig (Dauer der analysierten Studien 1 – 14 Tage) bei neuropathischen Schmerzen zur Schmerzreduktion wirksam sei. Bei der Anwendung von THC/CBD-Spray zur Behandlung neuropathischer Schmerzen war die NNTB für eine mindestens 30-%ige Schmerzreduktion klinisch nicht relevant (Häuser et al., 2017).

Patienten mit multipler Sklerose, deren Schmerzen nicht in Bezug zu Spastik oder Trigeminalneuralgie standen, profitierten nicht von einer Behandlung mit Cannabinoiden. Doch reicht das Datenmaterial nicht aus, um dies abschliessend beurteilen zu können (Häuser et al., 2017).

2.5. Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen

Eine Auswertung von 4 randomisierten, kontrollierten Studien umfasste eine Studie mit THC/CBD-Spray bei 58 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 3 Studien mit dem synthetischen THC-Analogen Nabilon an 72 Fibromyalgie-Patienten (2 Studien) und 30 Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen (eine Studie). Aufgrund dieser Datenlage ist die Evidenz nicht ausreichend, Cannabinoide zur Behandlung von Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen zu empfehlen (Häuser et al., 2017).

2.6. Viszerale Schmerzen

Eine 8-wöchige 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 Nebenwirkungen, die Bauchschmerzen aber waren etwas gelindert und der Appetit gebessert.

In einer Studie über 3 Monate, die 65 Patienten mit Schmerzen bei chronischer Pankreatitis einbezog, war die orale Gabe von THC dem Plazebo nicht überlegen

Weitere Studien sind erforderlich, zu klären, ob Cannabinoide bei viszeralen Schmerzen hilfreich sind (Häuser et al., 2017).

2.7. Tumorschmerzen

In 2 Studien mit 307 Patienten (Studiendauer 2 bzw. 3 Wochen) fand sich eine nur marginale Besserung der Schmerzen zwischen den gepoolten Verum- und Plazebodaten (Häuser et al., 2017).

2.8. 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 Demenz-Kranken (15 Patienten) war Wirksamkeitsevidenz nicht ausreichend (Häuser et al., 2017).

2.9. Antientzündliche Wirkung

380 Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie bzw. neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese wurden über 38 Wochen mit einem THC/CBD-Spray behandelt. Mindestens die Hälfte der Patienten gab zu allen Untersuchungszeiträumen eine Schmerzreduktion $\geq 30\%$ und mindestens ein Drittel der Patienten eine Schmerzreduktion $\geq 50\%$ an. Abbruch der Studie bei 23% der Patienten wegen Nebenwirkungen. Bei 11% der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf (Häuser et al., 2017).

215 Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen wurden ein Jahr lang mit standardisiertem medizinischem Cannabis (12,5% THC) behandelt. Sie wurden mit einer Gruppe von 216 Schmerzpatienten, die kein medizinisches Cannabis erhielten, verglichen. Der Unterschied der Schmerzreduktion zwischen den Gruppen betrug weniger als einen Punkt und war somit klinisch nicht relevant. Die Rate von nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Medizinalhanf war erhöht, aber nicht die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen. Bias: Nur 7% der Patienten in der Cannabisgruppe waren «cannabisnaiv» (hatten bis dahin noch kein Cannabis konsumiert, im Vergleich zu 64% der Kontrollgruppe). Die Autoren räumten ein, dass ihre Studie keine Aussage über die Sicherheit von Medizinalhanf bei «cannabisnaiven» Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen zulasse (Häuser et al., 2017).

216 Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen wurden ein Jahr lang mit Medizinalhanf behandelt. Der mediane Schmerz-Score nahm von 7,50 auf 6,25 (11-Stufen- Skala) ab und wurde trotz der Marginalität als klinisch relevant eingestuft. 5,3% der Patienten beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag bei 1% (Häuser et al., 2017).

3. 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 (kein THC und auch keine Terpene) und einen auf CBD standardisierten Extrakt ohne THC (Lafaye et al., 2017).

Das FDA hat kürzlich das Orphan-Arzneimittel Epidiolex[®] zugelassen, das nahezu 100% CBD enthält. Der THC-Gehalt beträgt weniger als 0,1%. CBD besitzt nur ein geringes Abhängigkeitspotential, das vom FDA der Rubrik von Codein zugeteilt wurde (www.cnbc.com/2018/09/27/dea-schedules-epidiolex-allowing-gw-pharma-to-start-selling-the-drug.html). Indikation: «epileptische Anfälle bei Kindern mit seltenen Erkrankungen, die älter als 2 Jahre alt sind» (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppID=210365). Zur Wirksamkeitsbeurteilung lagen dem FDA drei 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/newsroom/pressannouncements/ucm611046.htm). Die empfohlene Tagesdosis für Epidiolex[®] beträgt 10 mg, als maximale Tagesdosis wird 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 seien als unter der üblichen Medikation für die entsprechenden Indikationen (Iffland und Grotenhermen, 2017). In einer Studie hatte die Anzahl der epileptischen Anfälle um 44% abgenommen (vs. 22% unter Plazebo-Einnahme). Die Dosis betrug im Einzelfall bis zu 20 mg pro Tag, die Behandlungszeit (14 Wochen: 2 Wochen Titration zur Auffindung der optimalen Dosis, anschliessend Behandlung über 12 Wochen (www.epidiolex.com/seizure-reduction-and-risk-information/dravet). Epidiolex[®] wurde von 93% der Patienten zusätzlich zu mindestens zwei weiteren Antiepileptika eingenommen, meist Clobazam, Valproinsäure oder Stiripentol. In einer zweiten Studie konnte gezeigt werden, dass die 20 mg-Tagesdosis zu einer grösseren Reduktion der Anfälle führte (42% vs. 37% unter Einnahme von 10 mg Epidiolex[®] vs. 17% unter Einnahme von Plazebo). Die 20 mg-Dosis ging aber mit mehr Nebenwirkungen einher (siehe Chen et al., 2019, Thiele et al., 2018, O'Connell et al., 2017).

Heute liegt zu Epidiolex^R eine Meta-Analyse mit 4 Studien (insgesamt 550 Patienten) vor bei Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom (Lattanzi et al., 2018). Die Anfallshäufigkeit unter Epidiolex^R unterschied sich um etwa 20% zur Placebo-Gruppe (19,5% für 10mg und 19,9% für 20 mg Epidiolex^R). Eine Abnahme der Krampfanfälle um mindestens 50% fand sich bei 37% (20 mg Epidiolex^R) und 21% (Placebo) der Patienten. Bei 11% der Patienten unter Epidiolex^R musste die Behandlung abgebrochen werden (bei 3% unter Placebo) und häufiger unter der 20 mg als unter der 10 mg-Dosis. Bei 9% der Patienten unter Epidiolex^R war die Ursache des Abbruchs: Nebenwirkungen (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 Wirkung beruhten zum Teil auf der Ko-Medikation mit den konventionellen Antiepileptika (Somnolenz, Anstieg der Transaminasen)

Zu anderen Indikation für CBD liegen **nur Pilotstudien** vor, zur Behandlung schwerer, **medikamentös schlecht eingestellter Psychosen** (Silva et al., 2015), bei **Angstzuständen** (Blessing et al., 2015), **bei Nikotin- und Cannabis-Abusus zur Entwöhnung** (Prud'homme et al., 2015).

In der Schweiz gehört THC zu den Narkotika, während CBD davon ausgenommen ist. Produkte dürfen maximal 1% THC enthalten (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/mitteilungen/products-containing-cannabidiol--cbd---overview.html>).

3.1. 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 beschrieben (Pisanti et al., 2017). Human-pharmakologische Interaktionsstudien liegen noch nicht vor.

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 (Bergamaschi et al., 2011). Bei Affen kam es nach intravenöser Gabe hoher Dosen (bis 300 mg/kg) zu Tremor, Sedierung bis totaler Erschöpfung, Krampfanfällen und Erbrechen. Während niedrigere Dosen eine Hyperpnoe bewirkten, kam es bei hohen Dosen zu einer Hypopnoe. Dosisabhängig kam es zur Bradykardie und zu Herzversagen. Dosen über 200 mg 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 300 mg 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 (Bergamaschi et al., 2011).

3.2. Akute Toxizität beim Menschen: 15 bis 160 mg CBD per os, die Inhalation von 0.15 mg/kg oder 5 bis 30 mg CBD intravenös verabreicht, gingen nicht mit Auffälligkeiten einher. Blutdruck, Herzfrequenz, kognitive, psychische und psychomotorische Funktionen wurden nicht beeinträchtigt (Bergamaschi et al., 2011).

3.3. Chronische Toxizität beim Menschen: 10 mg CBD über 21 Tage beeinflusste weder neurologische noch klinische und Labor-Parameter. Auch wurden bei gesunden Probanden CBD 3 mg/kg über 30 Tage und bei Patienten mit Epilepsie 200–300 mg 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 Teenager mit Schizophrenie und schweren Nebenwirkungen 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 zwei Patienten mit bipolarer Störung über 3 Wochen 600–1200 mg CBD pro Tag. Auch weitere Studien bestätigten die gute Verträglichkeit von CBD (Bergamaschi et al., 2011).

4. Literatur

- 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.
- Blaschek W, Hilgenfeldt U, Holzgrabe U, Mörike K, Reichling J, Ruth J. HagerROM 2016. Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
- Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* 2015;12:825-36.
- Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology* 2017;43: 142–154.
- Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Epidiolex (Cannabidiol): A new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann Pharmacother* 2019 Jan 8:1060028018822124.
- Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:323-33.
- Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* 2017;114:627-34.
- 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.
- Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:309-316.
- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2018;78:1791-1804.
- O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* 2017;70(Pt B):341-348.
- 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.
- Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, Abate M, Faggiana G, Proto MC, Fiore D, Laezza C, Bifulco M. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther* 2017;175:133-150.
- Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: A systematic review of the evidence. *Subst Abuse* 2015;9:33-8.
- Silva TB, Balbino CQ, Weiber AF. The relationship between cannabidiol and psychosis: A review. *Ann Clin Psychiatry* 2015;27:134-41.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K, 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.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.