

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

# Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzen

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kathrin Schacherbauer

aus

Altötting

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Pogarell

-----

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Benjamin Luchting

-----

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. rer. nat. Eva Hoch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2022

# **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung.....	4
3. Theoretischer Hintergrund .....	5
3.1. Cannabis, Cannabinoide und das endocannabinoide System.....	5
3.1.1. Historie der Substanz Cannabis .....	5
3.1.2. Das endocannabinoide System.....	6
3.1.2.1. Wirkmechanismus.....	9
3.1.3. Cannabis als Medikament .....	12
3.1.3.1. Pflanzengattung, Spezies und Bestandteile der Cannabispflanze .....	12
3.1.3.2. Therapeutische Indikationen für Cannabisarznei, Medikamente und Dosierungen .....	13
3.1.3.3. Erhältlichkeit, Zulassung, erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung und Kosten für die gesetzlichen Krankenkassen.....	17
3.2. Cannabisarznei bei chronischen Schmerzen .....	20
3.2.1. Chronischer Schmerz .....	20
3.2.1.1. Epidemiologie .....	20
3.2.1.2. Definition, Klassifikation und Diagnostik chronischer Schmerzen .....	20
3.2.1.3. Chronische Schmerzen verursachende Erkrankungen .....	21
3.2.1.4. Schmerzverarbeitung .....	24
3.2.1.6. Deszendierende Schmerzhemmung .....	27
3.1.2.7. Die Funktion von Cannabis in Schmerzverarbeitung, -gedächtnis und -hemmung .....	27
3.2.1.8. Therapieansätze .....	30
4. Fragestellungen.....	31
5. Methoden.....	31
5.1. Konzeption und Reviewprozess.....	31
5.2. Fragestellung.....	32
5.3. Systematische Literaturrecherche.....	32
5.4. Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	32
5.5. Datenbanken .....	33
5.6. Suchstrings und Protokollierungen .....	33
5.7. Selektionsprozess .....	35
5.7. Bewertung der methodischen Studienqualität .....	35
5.8. Evidenzrating.....	36
5.9. Evidenztabellen .....	36
5.10. Datensynthese, Interpretation und Beantwortung der Fragestellung.....	36

6. Ergebnisse.....	37
6.1. Wie wirksam ist Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen?.....	37
6.2. Wie gut verträglich und sicher ist Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen?.....	60
7. Diskussion .....	65
7.1. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen .....	65
7.2. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen .....	68
7.3. Diskussion der Ergebnisse.....	70
7.4. Limitationen, Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate .....	73
7.5. Vergleich mit anderen aktuellen Studien .....	75
8. Literaturverzeichnis .....	79
9. Anhang .....	95
10. Danksagung .....	139
11. Affidavit.....	140

# 1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Schmerzen werden als chronisch bezeichnet, wenn deren Dauer über das Ausmaß einer akuten Ursache hinaus nicht nachvollziehbar lange anhält. Es wird angenommen, dass 10-20% der deutschen Erwachsenen unter chronischen Schmerzen leiden. Die aktuellen leitliniengerechten Schmerztherapien führen häufig zu keiner adäquaten Schmerzlinderung. Der Stellenwert von Cannabisarznei als hilfreiche Therapieoption bei chronischen Schmerzpatienten ist nicht ausreichend geklärt. Deshalb soll die vorhandene Evidenz für die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei im Vergleich zu Placebos bei chronischen Schmerzpatienten dargestellt und bewertet werden.

**Material und Methoden:** Diese Arbeit wurde im Zuge der Expertise „Cannabis: Potenzial und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis)“ verfasst, die auf Veranlassung des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit den derzeitigen Wissensstand (Publikationen der letzten zehn Jahre) zu den Risiken des Cannabiskonsums in der Freizeit und zu dem Potential von Cannabisarzneimitteln wissenschaftlich untersuchen und darlegen sollte. Zur Erstellung des systematischen Reviews wurden die Cochrane-Standards festgelegt und angewandt. Die globalen Oberbegriffe „Cannabis“ und „Marihuana“ in unterschiedlichen Schreibweisen wurden für die systematische Literaturrecherche im Februar und August 2016 in folgenden vier Datenbanken verwendet: *PubMed*, *Embase*, *Medline* und *PsycINFO*. Aufgrund enormer Suchergebnisse wurde eine „top-down“-Analyse angewandt, wobei vorrangig systematische Reviews und Metaanalysen zur Datengewinnung genutzt wurden. Dabei wurde ein aktuelles systematisches Review mit Metaanalyse von Whiting et al. (2015) entdeckt, dessen methodisches Vorgehen sehr überzeugend und vergleichbar zu dem hier angewandten war. Im Juli 2016 erfolgte mit den Suchstrings von Whiting et al. (2015) eine Aktualisierungsrecherche, um neuere RCTs und systematische Reviews (seit 2014 publiziert) zu ermitteln. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden eingeschlossen, die publiziert, von 2005-2016/17 veröffentlicht und in Deutsch oder Englisch verfasst wurden sowie hauptsächlich die Wirkung oder Auswirkungen von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzpatienten untersuchten. Die Globalrecherche lieferte 469 systematische Reviews und Metaanalysen, die Update-Recherche 417. Nach Entfernung der Dubletten und Prüfung der Einschlusskriterien mithilfe der Abstracts und Titel wurden die Volltexte herangezogen und auf inhaltliche und formale Einschlusskriterien geprüft. Der komplette Selektionsprozess sowie die ausgeschlossenen Studien und deren Ausschlussgründe wurden in einem Flussdiagramm nach PRISMA festgehalten. Die klinischen Fragen wurden im PICO-Design formuliert und mit allen beteiligten Experten abgestimmt. Die Beurteilung der methodischen Qualität der systematischen Reviews wurde anhand der „Risk of Bias“ (ROBIS 2016) und den Evidenzgraden nach OCEBM (2011) durchgeführt. Eine standardisierte, methodische und

evidenzbasierte Analyse aller inkludierten Studien ermöglichte eine gewichtete Datensynthese und -interpretation.

**Ergebnisse:** Von den acht Reviews, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, weisen alle Evidenzlevel 1 (OCEBM, 2011) auf, sieben haben nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein sehr geringes Risiko für einen Bias und eine Arbeit ein unklares Risiko für einen Bias. Sechs der acht Arbeiten führten zusätzlich eine Metaanalyse durch. Die Reviews schlossen Patienten mit neuropathischen Schmerzen (n = 4 Studien; > 15 RCTs; > 1619 Patienten), Multiple Sklerose bezogenen Schmerzen (n = 5; 3 RCTs; 565 Patienten), Tumorschmerzen (n = 3; > 2 RCTs; > 517 Patienten) und rheumatischen Erkrankungen (n = 1; 4 RCTs; 159 Patienten) ein. Cannabispräparate in verschiedenen Dosierungen, Zusammensetzungen und Darreichungsform wurden mit Placebos bei einem Therapiezeitraum von einem Tag bis zu 24 Wochen verglichen. Nur eine Übersichtsarbeit berichtete von einer > 50% Schmerzreduktion, jedoch ohne statistische Signifikanz [RD: 0,05 (95% KI: -0,00-0,11), p = 0,07, I<sup>2</sup> = 44%, sechs Studien mit 737 Patienten] (Petzke, Enax-Krumova, & Häuser, 2016). Vier der acht systematischen Reviews gaben eine > 30% Schmerzreduktion an. Davon führten drei Arbeiten eine Metaanalyse zu dieser Messvariablen durch. Eine Übersichtsarbeit zeigte eine statistisch signifikante > 30% Schmerzreduktion durch Cannabisarznei [RD: 0,10 (95% KI: 0,03-0,16); p = 0,004; NNTB 14 (95% KI: 8-45), neun Studien mit 1346 Teilnehmern] (Petzke et al., 2016), zwei andere Studien dagegen nicht [(37% gegenüber 31%; OR = 1,41 (95% KI: 0,99-2,00); acht Studien; Whiting et al., 2015); (30,5% gegenüber 22,7%; RD: 0,07; 95% KI = -0,01-0,16; p = 0,07; Mücke et al., 2016)]. Einzelstudien (Abrams et al., 2007; Ellis et al., 2009; Johnson et al., 2010; Serpell et al., 2014; Wilsey et al., 2013) konnten eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion (> 30% Schmerzverbesserung oder eine Verringerung um zwei Punkte auf einer 0-10 Schmerzskala) liefern. Alle Übersichtsarbeiten berichteten über sekundäre Wirksamkeitsnachweise zum Vorteil der Cannabisarzneimittel (z.B. eine Abnahme der durchschnittlichen Schmerzintensität, einer größeren durchschnittlichen Schmerzabnahme“ oder einer „starken oder sehr starken globalen Besserung“). Meistens wurde nur eine kleine Wirksamkeit angegeben. Nabiximols ist bei chronischen Schmerzpatienten die am häufigsten untersuchte Cannabisarznei. Die Aussagekraft für eine geringe Schmerzreduktion und Verbesserungen in Sekundärvariablen ist verglichen mit Placebo gut. Einzelne Hinweise für positive Effekte von THC und Nabilon im Vergleich zum Placebo liegen auch vor. Bis auf eine Übersichtsarbeit wurde in allen systematischen Reviews von einem gehäuftem Auftreten kurzfristiger Nebenwirkungen (Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit und Schläfrigkeit) unter Cannabisarzneimitteln im Vergleich zur Kontrollgruppe angegeben. Eine Arbeit berichtete über ein statistisch signifikant häufigeres Abbrechen der Therapie in der Interventionsgruppe, jedoch ohne einen klinisch relevanten zusätzlichen Schaden (Petzke et al., 2016). Bezogen auf die Rate an Behandlungsabbrüchen fanden drei Übersichtsarbeiten mit teilweise kleiner Fallzahl

keine Unterschiede und vier Reviews machten dazu keine Aussage. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden über die Dauer der Einnahme von Cannabispräparaten nicht häufiger beschrieben oder es wurde keine Aussage darüber gemacht. Über eine langfristige Verträglichkeit und Sicherheit konnte anhand der derzeitigen Studienlage keine Aussage gemacht werden.

**Schlussfolgerungen:** Über eine Schmerzreduktion von > 50 % berichtete nur eine Übersichtsstudie, jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein Review beschrieb eine statistisch signifikante Schmerzreduktion von > 30%, zwei andere Reviews zeigten keine statistische Signifikanz. Alle Übersichtsarbeiten untersuchten sekundäre Ergebnisvariablen, die eine Wirksamkeit zugunsten der Cannabisarznei belegten. Jedoch waren die Messvariablen sehr heterogen, die positiven Effekte oft nur gering oder statistisch nicht signifikant. Die Therapie mit einer Cannabisarznei über einen kurzen Zeitraum wurde von chronischen Schmerzpatienten im Ganzen gut toleriert und war sicher, wenn auch über ein gehäuftes Auftreten kurzfristiger Nebenwirkungen berichtet wurde. Anhand der derzeitigen Studienlage können keine Rückschlüsse über eine langfristige Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei gezogen werden.

## 2. Einleitung

Seit dem 10. März 2017 gilt das *Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften* (fünftes Buch des Sozialgesetzbuches), das eine Verschreibung von Cannabisarzneimitteln und eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse erleichtert (Bundesministerium für Gesundheit, 2017a). Ärzte können nun bei schwerkranken Patienten Medizinal-Cannabisblüten oder Cannabisextrakt in pharmazeutischer Qualität gemäß des Betäubungsmittelgesetzes verordnen, wenn etablierte Behandlungen unzureichende Effekte erzielen und Ärzte dadurch einen möglichen Therapieerfolg sehen (Bundesministerium für Gesundheit, 2017a). Üblicherweise durchlaufen Arzneimittel in Deutschland ein Zulassungsverfahren, eine frühe Nutzenbewertung und eine Preisverhandlung (Häuser & Petzke, 2019). Mit diesem Gesetz konnte dies umgangen werden (Häuser & Petzke, 2019). Die Indikationen bei der Nutzung von Cannabisarzneimitteln wurden nicht begrenzt, aber die Krankenkassen müssen die Erstattung der Kosten genehmigen (Häuser & Petzke, 2019). Im Vorfeld hatte sich die Bundesärztekammer aufgrund des unzureichenden Wissensstands zu Wirksamkeit und Risiken von Cannabis gegen die Verschreibungsfähigkeit von Cannabisarznei ausgesprochen (Bühning, 2016).

Im Zeitraum von zwei Jahren (2017-2019) waren es 4774 Verordnungen für medizinisches Cannabis, darunter zu etwa 69% aufgrund von chronischen Schmerzen (Cremer-Schaeffer, 2019). Weitere Verordnungsgründe waren Spastik (ca. 11%), Anorexie/ Wasting (ca. 8%), Übelkeit/ Erbrechen (ca. 4%), Depression (ca. 3%), ADHS (ca. 2%), Appetitmangel/ Inappetenz (ca. 1%), entzündliche Darmerkrankung (ca. 1%), Tic-Störungen/ Tourette-Syndrom (ca. 1%), Epilepsie (ca. 1%), Restless-Legs-Syndrom (< 1%), Insomnie/ Schlafstörung (< 1%) und Unruhe (< 1%) (Cremer-Schaeffer, 2019).

Es wird angenommen, dass fast 20% der Erwachsenen weltweit unter Schmerzen leiden und jährlich bei weiteren 10% chronische Schmerzen diagnostiziert werden, was 15%-20% der Arztbesuche entspricht (Goldberg & McGee, 2011; International Association for the Study of Pain (IASP), 2012). Von chronischen Schmerzen wird gesprochen, wenn Schmerzen länger als drei bis sechs Monate bestehen (Bonica, 2001). Laut dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) zeichnet sich eine Schmerzstörung durch Schmerzen in einer oder mehreren Körperregionen aus, die im Fokus der Aufmerksamkeit sind und durch psychische Einflüsse ausgelöst, aufrechterhalten oder verstärkt werden können (American Psychiatric Association, 2000).

Zur Behandlung von Schmerzen werden Opiode, nichtsteroidale Antiphlogistika, selektive COX2-Hemmer, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Lokalanästhetika eingesetzt (Guindon, Walczak, & Beaulieu, 2007), jedoch weisen die derzeitigen Schmerzbehandlungen eine unzureichende Dauer und Ausmaß der Linderung auf (Vardeh, Mannion, & Woolf, 2016). Wenn

leitliniengerechte Schmerztherapien zu keiner adäquaten Schmerzlinderung führen und somit das Schmerzleiden den Patienten in seinen alltäglichen Aktivitäten einschränkt, könnten medizinische Cannabispräparate eine hilfreiche Therapieoption darstellen.

In Anbetracht der aktuellen Verschreibungsmöglichkeit von Cannabisprodukten als Medikament ist das Ziel dieser Arbeit, die aktuelle Evidenz für die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei verglichen zu Placebos bei chronischen Schmerzpatienten zusammenzufassen und wissenschaftlich zu bewerten.

Diese Arbeit wurde im Zuge der Expertise „Cannabis: Potenzial und Risiken. Eine wissenschaftliche Analyse (CaPRis)“ verfasst, die auf Veranlassung des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit den derzeitigen Wissensstand (Publikationen der letzten zehn Jahre) zu den Risiken des Cannabiskonsums in der Freizeit und zu dem Potential von Cannabisarzneimitteln wissenschaftlich untersuchen und darlegen sollte. Die Projektgruppe, in der mehr als 30 nationale und internationale Experten beteiligt waren, stand unter der wissenschaftlichen Leitung von Frau PD Dr. Hoch (Ludwig-Maximilians-Universität München) und Frau PD Dr. Schneider (Psychologische Fakultät, Ruprecht-Karls Universität Heidelberg).

### **3. Theoretischer Hintergrund**

#### **3.1. Cannabis, Cannabinoide und das endocannabinoide System**

##### **3.1.1. Historie der Substanz Cannabis**

Cannabis wird seit mehr als 4000 Jahren, als Droge, Heil- und Nutzmittel verwendet (Azad et al., 2004). *Cannabis sativa* ist eine der ältesten erschlossenen Pflanzen der Welt (Russo, 2007), die bereits im frühen Holozän (ca. 8000 cal BP) in Europa und Ostasien genutzt wurde, auch wenn die ersten schriftlichen Aufzeichnungen aus dem 6. Jahrhundert v. Chr. (ca. 2600 cal BP) stammen (Long, Wagner, Demske, Leipe, & Tarasov, 2016). Es gibt Dokumente, die belegen, dass Cannabis als Medikament für mehrere Erkrankungen im frühen Ägypten, Indien, Griechenland und römischen Reich verwendet wurde und auch in der mittelalterlichen islamischen Medizin zum Einsatz kam (Piscitelli & Di Marzo, 2015). Von China über Indien gelangte Cannabis in die gesamte islamische Welt und verbreitete sich im frühen 19. Jahrhundert in Künstlerkreisen in Mitteleuropa (Schlimme, Rada, & Schneider, 2001). Im Europa des 19. Jahrhunderts schrieben einige Mediziner der Cannabispflanze medizinisch relevante Eigenschaften zu, wie zum Beispiel William B. O`Shaughnessy, der indisches Hanf zur Behandlung von Tetanus und anderen konvulsiven Erkrankungen verwendete (O`Shaughnessy, 1840), oder Jean-Jaques Moreau de Tours, der Cannabispräparate bei psychischen Erkrankungen testete (Moreau de Tours, 1845). Mit der starken Zunahme des Cannabiskonsums in den 1960ern Jahren in den westlichen Ländern setzte man sich zum Ziel,

den molekularen Mechanismus der psychotropen Aktivität von Cannabis zu entschlüsseln (Piscitelli & Di Marzo, 2015). Cannabisrezeptoren und deren Liganden, welche Bestandteile des endocannabinoiden Systems sind, wurden erst in den 90er Jahren entdeckt (Devane et al., 1992; Matsuda, Lolait, Brownstein, Young, & Bonner, 1990; Mechoulam et al., 1995; Munro, Thomas, & Abu-Shaar, 1993). Bis dato ist das endocannabinoid System sowie dessen komplexer Mechanismus im menschlichen Körper nicht vollständig geklärt.

### 3.1.2. Das endocannabinoid System

Seit vielen Jahrhunderten wusste man über den medizinischen Nutzen von Cannabis Bescheid. Die wissenschaftlichen Erklärungen über die Effekte von Cannabis auf den menschlichen Körper wurden erst vor wenigen Jahrzehnten entdeckt. Im Jahr 1990 fanden Matsuda und Kollegen erstmalig Cannabinoidrezeptoren im Menschen und auch in anderen Spezies (Matsuda et al., 1990). Dieser wurde als CB1-Rezeptor bezeichnet. Nur drei Jahre später wurde ein weiterer Cannabinoidrezeptor, der CB2-Rezeptor, entdeckt (Munro et al., 1993). Die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 sind G-Protein gekoppelt und stimmen in ihrer Aminosäuresequenz zu 48% überein (Howlett et al., 2002). Beide Rezeptortypen sind über G-Proteine an Adenylcyclase und Mitogen-aktivierte Proteinkinase gekoppelt. 1992 bzw. 1995 fand man die Liganden Anandamid (Devane et al., 1992) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) (Mechoulam et al., 1995). Die Cannabinoidrezeptoren werden zusammen mit den Lipidliganden, welche an die Rezeptoren binden, deren Synthese und Metabolismus als das endocannabinoid System, das als grundlegendes Regulationssystem in nahezu allen physiologischen und pathologischen Aspekten im Säugetier gesehen wird, bezeichnet (Di Marzo & Petrosino, 2007). Die CB1-Rezeptoren finden sich in peripheren Bereichen, wie dem Immunsystem, Fortpflanzungsapparat, Gastrointestinaltrakt, Herz, Lunge und Harnblase (Pertwee, 1997) und auch durchgehend im zentralen Nervensystem (Basalganglien, Kleinhirn, Hippocampus und dorsalen primär afferente Rückenmarksregionen), was die Bedeutung des endocannabinoiden Systems auf die motorische Kontrolle, Gedächtnisentwicklung und Schmerzregulierung verdeutlicht, wohingegen sich nur wenige im Hirnstamm befinden (Howlett et al., 2002). Eine wichtige Rolle der neuronalen CB1-Komponente des endocannabinoiden Systems scheint darin zu bestehen, die Neurotransmitterfreisetzung so zu modulieren, dass die Homöostase in Gesundheit und Krankheit aufrecht erhalten wird, indem die Entwicklung übermäßiger neuronaler Aktivität im zentralen Nervensystem verhindert wird (Howlett et al., 2002; Pertwee & Ross, 2002; Szabo & Schlicker, 2005). Die CB2-Rezeptoren sind hauptsächlich in den Immunzellen (Makrophagen und Makrophagen abgeleiteter Zellen wie Mikroglia, Osteoklasten und -blasten) exprimiert (Mackie, 2006) und besitzen die Fähigkeit, die Freisetzung chemischer Botenstoffe zu verändern, wie beispielsweise die Freisetzung von

Zytokinen aus Immunzellen, und können die Immunfunktion beeinflussen, indem sie die Wanderung von Immunzellen sowohl innerhalb als auch außerhalb des zentralen Nervensystems modulieren (Cabral & Staab, 2005; Pertwee, 2004; Walter & Stella, 2004). Mit einer mäßigen Expression findet man CB2-Rezeptoren auch in anderen peripheren Geweben, einschließlich Herz-Kreislauf-System, Magen-Darm-Trakt, Leber, Fettgewebe, Knochen und Fortpflanzungssystem (Howlett et al., 2002). Mehrere Studien belegten, dass CB2-Rezeptoren ebenfalls im Gehirn exprimiert werden, wenn auch in einer deutlich geringeren Konzentration als im Immunsystem oder von CB1-Rezeptoren (Gong et al., 2006). Neuere Studien ermöglichten die strukturelle Darstellung der CB1- und CB2-Rezeptoren mittels Röntgen und Kryoelektronenmikroskop, welche bedeutend für das Verständnis der Rezeptor-Wirkstoff-Interaktionen ist (Hua et al., 2017; Kumar et al., 2019; Li et al., 2019). Der CB1-Rezeptor verändert im Komplex mit Agonisten seine Konformation im intrazellulären Bereich, was eine Kopplung mit dem Gi-Protein möglich macht. Im Gegensatz dazu blockieren Antagonisten den Rezeptor (Hua et al., 2017).

Bei den Lipidliganden, welche an die Cannabinoidrezeptoren binden und Teil des endocannabinoiden Systems sind, handelt es sich um Anandamid (Devane et al., 1992) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) (Mechoulam et al., 1995). Anandamid ist ein partieller Agonist der Cannabinoidrezeptoren und hat eine geringfügig größere Affinität zum CB1-Rezeptor als zum CB2-Rezeptor, ebenso wie 2-AG, das aber eine höhere Potenz und Effektivität auf die CB Rezeptoren hat (Pertwee et al., 2010; Serrano & Parsons, 2011).

Durch zwei hydrolytische Enzyme, die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) und Monoacylglycerin-Lipase (MAGL), welche ebenfalls Bestandteile des endocannabinoiden Systems sind, wird die Wirkung der Endocannabinoide Anandamid und Arachidonoylglycerol (2-AG) beendet (Maccarrone et al., 2010).

Neben Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol wurden weitere endogene Moleküle identifiziert, die Cannabinoid-ähnliche Wirkungen ausüben, einschließlich 2-Arachidonoylglycerolether (Noladinether) (L. Hanuš et al., 2001), N-Arachidonoyldopamin (NADA) (Bisogno et al., 2000; Huang et al., 2002), Virodhamin (Porter et al., 2002), N-Homo- $\gamma$ -linolenylethanolamin (HEA) und N-Docosatetraenylethanolamin (DEA) (L. Hanuš, Gopher, Almog, & Mechoulam, 1993; Pertwee, Griffin, Hanus, & Mechoulam, 1994). Moleküle wie Palmitoylethanolamid (PEA) und Oleoylethanolamid (OEA) scheinen nicht an Cannabinoidrezeptoren zu binden, können jedoch die Wirkung von Anandamid durch eine kompetitive Hemmung von FAAH und durch direkte allosterische Effekte auf andere Rezeptoren wie den Vanilloidkanal (TRPV1) verstärken (Hansen, 2010). Diese Arten von Effekten wurden allgemein als sogenannter „Entourage-Effekt“ bezeichnet (Ben-Shabat et al., 1998; Hansen, 2010).

Es wurde entdeckt, dass Phytocannabinoide, die in der natürlichen Cannabispflanze vorkommen, den Effekt von Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) nachahmen (Skaper

& Di Marzo, 2012). Bereits in den 1930er und 1940er Jahren wurde die chemische Struktur der ersten Phytocannabinoide charakterisiert (Loewe, 1950). 1963 konnte das Cannabinoid Cannabidiol (CBD) identifiziert werden (Mechoulam & Shvo, 1963). Im Jahr 1964 isolierten und synthetisierten Gaoni und Mechoulam das potenteste psychoaktive Phytocannabinoid von Cannabis, das trans- $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), welches als partieller Agonist am CB1- und CB2-Rezeptor mit höherer Affinität zum CB1-Rezeptor wirkt (Pertwee, 2008). Weitere THC-Zielstrukturen wie die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren GPR18 und GPR55, der nukleäre Rezeptor PPAR $\gamma$ , eine Reihe von Ionenkanalrezeptoren, die Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, die Glycin- und Vanilloid-Rezeptoren (TRP-V-Kanälen) und weitere TRP-Kanäle konnten identifiziert werden (Ibeas Bih et al., 2015). Bisher wurden in *Cannabis sativa* 565 Verbindungen identifiziert und 144 Phytocannabinoide isoliert (ElSohly, Radwan, Gul, Chandra, & Galal, 2017; L. O. Hanuš, Meyer, Muñoz, Tagliatela-Scafati, & Appendino, 2016). Die Phytocannabinoide trans- $\Delta$ 8-THC (Hively, Mosher, & Hoffmann, 1966) und Cannabinol (CBN) (Adams, Pease, & Clark, 1940) sind ebenfalls psychoaktiv, aber kommen in einer deutlich geringeren Konzentration in der natürlichen Cannabispflanze vor als THC. Weitere Phytocannabinoide, wie Cannabidiol (CBD), Cannabigerol (CBG) und Cannabichromen (CBC), sind biologisch aktiv, jedoch nicht berauschend (Banister, Arnold, Connor, Glass, & McGregor, 2019).

CBD ist ein niedrig-affiner CB1- und CB2-Rezeptorligand und negativer allosterischer Modulator von CB1 ist, wodurch die Bindung von CB1-Agonisten reduziert und die Endocannabinoidkonzentration indirekt erhöht wird (Laprairie, Bagher, Kelly, & Denovan-Wright, 2015; McPartland, Duncan, Di Marzo, & Pertwee, 2015). Auf den Vanilloid Rezeptor (VR1) hat CBD einen maximal stimulierenden Effekt, ähnlich wie Capsaicin (Bisogno et al., 2001; Costa, Parolaro, & Colleoni, 1996). Außerdem führt CBD aufgrund der Inhibition von Aufnahme und Hydrolyse des Endocannabinoids Anandamid zu dessen Konzentrationsanstieg (Bisogno et al., 2001; Mechoulam & Hanus, 2002). THC ist nachweislich psychoaktiv (D'Souza et al., 2004; Morrison et al., 2009) und verantwortlich für kognitive Beeinträchtigungen und strukturelle Veränderungen im Gehirn bei Cannabis-Langzeitkonsumenten (Broyd, van Hell, Beale, Yücel, & Solowij, 2016; Lorenzetti, Solowij, & Yücel, 2016; Yücel et al., 2016). Dagegen gilt CBD als nicht berauschend, aber psychoaktiv, da es funktionelle Veränderungen im Gehirn hervorrufen kann, welche die psychotropen Wirkungen von THC mildern können (Bhattacharyya et al., 2010). Eine hohe THC-Konzentration scheint das Risikopotenzial für das Auftreten einer psychotischen Störung zu steigern (D'Souza et al., 2004; Di Forti et al., 2015; Fantegrossi, Wilson, & Berquist, 2018), wohingegen ein hohes Maß an CBD mit weniger psychotischen Erfahrungen und geringeren Nebenwirkungen einhergeht (Colizzi & Bhattacharyya, 2017). Neben antikonvulsiven und antiepileptischen Wirkungen soll CBD auch antiinflammatorische,

antioxidative, muskelrelaxierende, anxiolytische, neuroprotektive und antipsychotische Wirkungen aufweisen (Ibeas Bih et al., 2015).

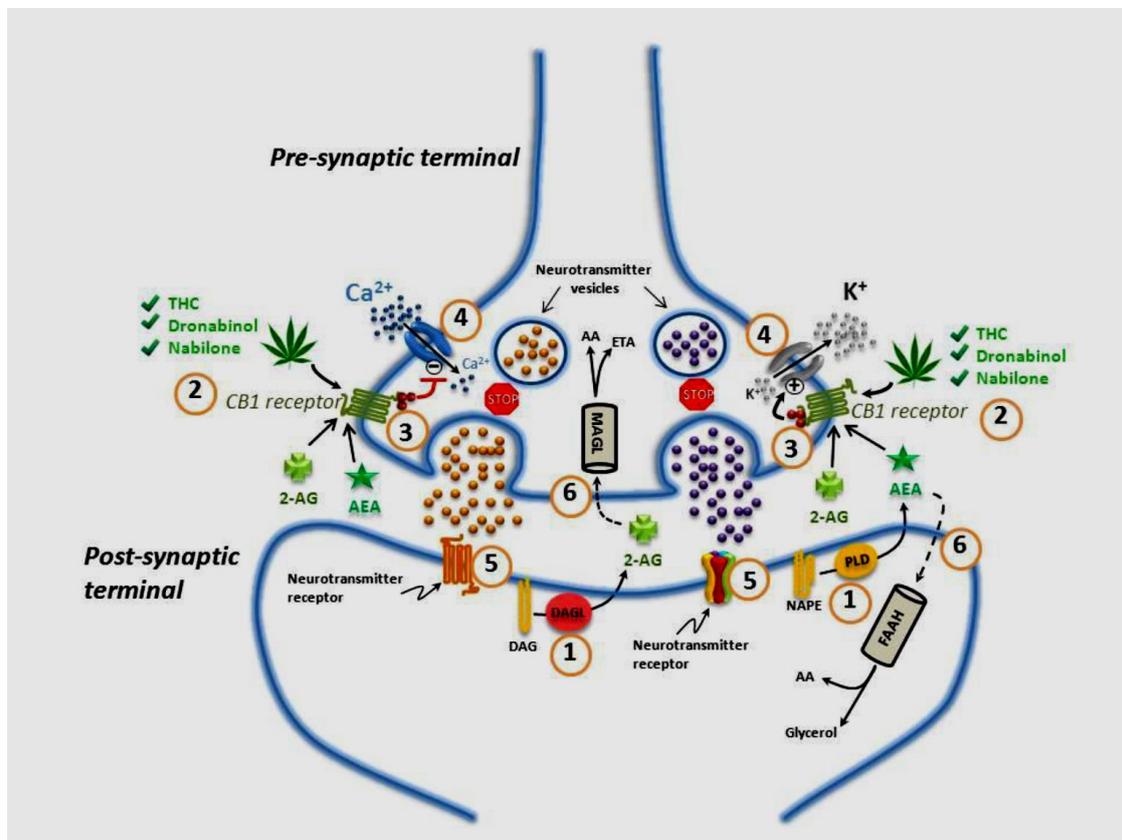
Zudem konnten weitere Bestandteile aus der natürlichen Cannabispflanze isoliert werden. 120 Terpene, unter anderem  $\alpha$ -Pinen, Myrcen, Limonen,  $\beta$ -Caryophyllen und Linalool, konnten nachgewiesen werden (Aizpurua-Olaizola et al., 2016). Dies sind Verbindungen, die den Geruch und Geschmack einer Pflanze bestimmen (Russo, 2016) und auf verschiedene Weise zu einer verstärkten oder abschwächenden Wirkung der Cannabinoide führen können (McPartland & Russo, 2014). Einige Terpene können direkt mit Cannabinoiden auf Rezeptorebene konkurrieren, wie beispielsweise  $\beta$ -Caryophyllen, das selektiv in sehr geringen Konzentrationen an den CB<sub>2</sub>-Rezeptor bindet und als voller Agonist fungiert (Gertsch et al., 2008).

In Studien aus dem Jahr 2015 wurde beschrieben, dass sich das endocannabinoide System auch im Verdauungsapparat und in der Harnblase (Izzo, Muccioli, Ruggieri, & Schicho, 2015) befindet, an einigen metabolischen (Gatta-Cherifi & Cota, 2015), endokrinen (Hillard, 2015) und immunologischen (Cabral, Ferreira, & Jamerson, 2015) Störungen beteiligt ist und einen Effekt auf die Regulation von Tumorwachstum (Velasco, Sanchez, & Guzman, 2015) zu haben scheint. Ebenso hat es eine protektive Wirkung auf das Gehirn nach Schädigung, ist an Schmerzmodulation, Regulation der motorischen Aktivität, Neurogenese und -plastizität beteiligt und kann manche Gedächtnisprozesse kontrollieren (Pertwee, 2015).

#### 3.1.2.1. Wirkmechanismus

Bei den Cannabisrezeptoren handelt es sich um präsynaptische metabotrope Rezeptoren (Conn & Pin, 1997; Nakanishi, 1992, 1994). CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub> sind durch Gi/o-Proteine negativ an die Adenylatzyklase und positiv an die mitogen-aktivierte Proteinkinase gekoppelt (Howlett, 2005). Zusätzlich sind CB<sub>1</sub>-Rezeptoren über Gi/o-Proteine negativ an N- und P/Q-Kalziumkanäle und an M-Typ-Kaliumkanäle und positiv an A-Kaliumkanäle und einwärts gerichtete Kaliumkanäle gekoppelt (Deadwyler et al., 1993; Mackie & Hille, 1992; Mackie, Lai, Westenbroek, & Mitchell, 1995; Twitchell, Brown, & Mackie, 1997). Delta-9-THC aktiviert die G-Proteine, die die Adenylatzyklase hemmen (Battista, Di Tommaso, Bari, & Maccarrone, 2012; Maccarrone et al., 2010). Durch den Rückgang zyklischer AMP kommt es zur Veränderung spannungsabhängiger Kaliumkanäle und zu langanhaltenden Genexpressionsveränderungen (Howlett, Blume, & Dalton, 2010). CB<sub>1</sub>-Rezeptoren wirken antagonistisch zu den  $\beta$ -Rezeptoren des noradrenergen Systems, wodurch es zu einer negativen Kontrolle der aktivitätssteigernden verändernden Wirkungen der noradrenergen Afferenzen des Hippocampus kommt (Pertwee & Ross, 2002). Die Aktivierung der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren, welche sich auf GABAergen terminalen Neuronen befinden und vom Striatum zur Substantia nigra und zum Globus pallidum führen, senkt die Wiederaufnahme von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), eines Neurotransmitters mit

inhibitorischer Wirkung auf das ZNS (Howlett et al., 2002; Pertwee & Ross, 2002; Szabo & Schlicker, 2005). Vieles deutet daraufhin, dass das endocannabinoide System mit weiteren Neurotransmittersystemen interagiert (Pertwee, 2008). Eine Stimulation der CB1-Rezeptoren kann über den retrograden Signalweg zu einer reduzierten Freisetzung von Dopamin und Serotonin führen (Haj-Dahmane & Shen, 2011; Sidló, Reggio, & Rice, 2008).



**Abbildung 1:** Das endocannabinoide System im Nervensystem (Health Canada, 2013) (bearbeitet aus (Di Marzo, Bifulco, & De Petrocellis, 2004; Guzman, 2003; Russo & Hohmann, 2012): **(1)** Endocannabinoide werden bei Bedarf im postsynaptischen Bereich gebildet. Anandamid (AEA) entsteht aus dem Membranlipid N-Arachidonyl-Phosphatidylethanolamin (NAPE) durch die Phospholipase-D (PLD)-vermittelte Hydrolyse und das Membranlipid Diacylglycerin (DAG) wird durch die Diacylglycerin-Lipase (DAGL) zu 2-AG hydrolysiert. **(2)** AEA und 2-AG diffundieren retrograd in Richtung des präsynaptischen Bereichs, ebenso werden und aktivieren exogene Cannabinoide (THC, Dronabinol, Nabilone) die G-Protein-gekoppelten CB1-Rezeptoren. **(3)** Die Bindung von Phytocannabinoiden und Endocannabinoiden an CB1-Rezeptoren bewirkt eine Aktivierung und Freisetzung der Gi/Go-Proteine von den CB-Rezeptoren. Gi/Go-Proteine inhibieren die Adenylatzyklase, wodurch es zu einem Abfall des zyklischen AMP kommt und die Proteinkinase A aktiviert wird. **(4)** Die Freisetzung der Gi/Go-Proteine führt außerdem zu einer Öffnung einwärts gerichteter Kaliumkanälen ("+"). Dadurch kommt es zu einer Hyperpolarisation des präsynaptischen Bereichs und einer Schließung von Kalziumkanälen ("-") und somit zu einem Stopp der Freisetzung gespeicherter exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter (Glutamat, GABA, 5-HT, Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, D-Aspartat, Cholecystokinin), die **(5)** zuvor freigesetzt wurden, diffundiert sind und sich an postsynaptische Rezeptoren gebunden haben. **(6)** Anandamid und 2-AG werden in den post- bzw. präsynaptischen Bereich wiederaufgenommen (möglicherweise durch spezialisierte Transporter), wo sie durch die FAAH bzw. MAGL zu Arachidonsäure (AA) und Ethanolamin (ETA) bzw. Arachidonsäure und Glycerin abgebaut werden (Health Canada, 2013).

Außerdem können CB1-Rezeptoren die synaptische Ausschüttung von Glutamat durch eine an G-Protein gekoppelte Hemmung spannungsabhängiger Kalziumkanäle und durch Aktivierung von Kaliumkanälen inhibieren (Shen, Piser, Seybold, & Thayer, 1996). Einige Studien zeigten,

dass Endocannabinoide als retrograde Messenger die Transmitterausschüttung an der Synapse hemmen können und somit an der Feinabstimmung der Freisetzung von Neurotransmittern beteiligt sind, wie z.B. an glutamatergen Synapsen im Kleinhirn (Kreitzer & Regehr, 2001; Ohno-Shosaku, Maejima, & Kano, 2001) und GABAergen Synapsen im Hippocampus und im mesolimbisch-dopaminergen System (Ameri, 1999). Die Studie von Azad und Kollegen (2004) deutet daraufhin, dass das endocannabinoide System die Fähigkeit besitzt, neuroplastische Vorgänge zu kontrollieren und weniger mit der akuten Schmerzverarbeitung zu tun hat. Die neuronale Erregbarkeit und die Entstehung bzw. das Weiterbestehen von Neuroplastizität in schmerzbezogenen Bereichen, wie der Amygdala, kann durch die Einnahme exogener Cannabinoide inhibiert werden (Azad et al., 2004). Cannabinoide können Vanilloidrezeptoren, die sich zusammen mit ihnen auf sensorischen Nervenzellen befinden, aktivieren und zu Vasorelaxation und Hypotension führen und haben damit Einfluss auf den Gefäßtonus (Ralevic, Kendall, Randall, & Smart, 2002). Der Vanilloidrezeptortyp 1 (VR1) ist an der Schmerzempfindung regulatorisch beteiligt (Di Marzo, Blumberg, & Szallasi, 2002). Unabhängig davon scheint das endocannabinoide System eine große Bedeutung in der Physiologie bzw. Pathophysiologie der Schmerzänderung zu spielen (Pertwee, 2001). Zudem haben Endocannabinoide eine immunsuppressive, antiproliferative und zytotoxische Funktion (Parolaro, Massi, Rubino, & Monti, 2002). Ebenso haben sie einen Neuronen-protectiven Effekt, indem sie antioxidativ wirken, den Glutamat-induzierten Kalziumeinstrom in Zellen vermindern und zytotoxische Kaskaden, u.a. TNF- $\alpha$ , blockieren können (Van Der Stelt et al., 2002). Auch scheinen Endocannabinoide Einfluss auf das Hungergefühl, die Kontrolle der Sensomotorik und auf motivationale Aspekte von Bewegungssteuerung zu haben (Cota et al., 2003; Giuffrida & Piomelli, 2000).

Bei den Endocannabinoiden handelt es sich um ungesättigte Fettsäuren, die beim Phospholipidstoffwechsel von Plasmamembranen entstehen, und in Tierversuchen viele Wirkungen von Delta-9-THC nachahmen (Ameri, Wilhelm, & Simmet, 1999; Fernandez-Ruiz, Berrendero, Hernandez, & Ramos, 2000). Endocannabinoide werden durch Neurone synthetisiert, durch Depolarisation freigesetzt und zügig aus dem Extrazellulärraum entfernt, was durch eine Carrier-vermittelte Aufnahme in Nervenzellen und Astrozyten bedingt ist (Schneider et al., 2005). Das Endocannabinoid Anandamid wirkt als endogener Botenstoff an Gedächtnisprozessen (Lichtman, Dimen, & Martin, 1995) mit und könnte aufgrund seiner Möglichkeit, die Leitfähigkeit von Gap junctions zu regulieren, an der Kontrolle von Neuroglia-Interaktionen beteiligt sein (Venance, Piomelli, Glowinski, & Giaume, 1995). Kathuria und Kollegen (2003) fanden heraus, dass eine verstärkte Freisetzung von Anandamiden angstlösend und leicht analgetisch wirkte. Eine hohe Konzentration von Anandamiden findet sich im Uterus, die dort vermutlich an der Implantation der Eizelle und damit an der Fortpflanzung beteiligt sind (Habayeb, Bell, & Konje, 2002). 2-Arachidonoyl-glycerol hat die

Fähigkeit, die Endothelin- (ET1-) induzierte Vasokonstriktion in Gefäßen zu vermindern (Mechoulam, Panikashvili, & Shohami, 2002).

Die Wirkung der Endocannabinoide wird durch zwei hydrolytische Enzyme, die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) und Monoacylglycerin-Lipase (MAGL), beendet (Maccarrone et al., 2010). Die FAAH befindet sich vor allem postsynaptisch (Alger, 2004; Bisogno, 2008) und baut bevorzugt Anandamid ab (Horvath, Mukhopadhyay, Hasko, & Pacher, 2012), wohingegen die MAGL primär präsynaptisch lokalisiert ist (Alger, 2004; Bisogno, 2008) und vorrangig 2-AG spaltet (Horvath et al., 2012).

### 3.1.3. Cannabis als Medikament

#### 3.1.3.1. Pflanzengattung, Spezies und Bestandteile der Cannabispflanze

Weltweit vom Äquator bis mindestens 60° Nord findet man ein natürliches Vorkommen von Cannabis (Hillig, 2005; Mukherjee et al., 2008). Cannabis (Hanf) ist die Pflanzengattung und gehört zur Familie der Cannabaceae (Hanfgewächse) (Russo, 2007). Ihren Ursprung scheint die Pflanze in Zentral-/Ostasien zu haben (Merlin, 2003). Über die Unterteilung der Gattung Cannabis wird bis dato noch diskutiert. Schultes und Kollegen (1974) gingen von drei verschiedenen Arten aus: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* und *Cannabis ruderalis*. Im Gegensatz dazu unterteilten andere Forscher die Gattung in zwei Hauptarten: *C. sativa* und *C. indica* (Serebriakova & Sizov, 1940; Vavilov & Bukinich, 1929). Eine weitere Theorie besagt, dass Cannabis eine einzige sehr unterschiedliche Art, *C. sativa* L., mit den Sorten *C. sativa*, *C. indica* und *C. ruderalis* sei (Gilmore, Peakall, & Robertson, 2003; Small & Cronquist, 1976). Die Menge an Phytocannabinoid, des natürlichen Cannabinoids, das von der Pflanze produziert wird, variiert zwischen den verschiedenen Stämmen (ElSohly et al., 2017). Dieses findet sich vor allem in den Blättern und Strünken, aber nur in sehr geringen Mengen in Wurzeln und Samen (Pacifico, Miselli, Carboni, Moschella, & Mandolino, 2008; S. A. Ross, Mehmedic, Murphy, & ElSohly, 2000; Stout, Boubakir, Ambrose, Purves, & Page, 2012). Phytocannabinoide sind reichlich in den unbefruchteten weiblichen Pflanzenköpfen enthalten (Potter, 2004, 2009). Die Blätter und Strünke sind mit Harzdrüsen (Trichomen) bedeckt, welche die höchste Konzentration an Phyto-Cannabinoiden aufweisen (Potter, 2014). Gepresst wird das als *Haschisch* bezeichnet (Herha, 1974). Die faserigen Stängel des Hanfs wurden über Jahrhunderte für die Herstellung von Materialien, Papier und Textilien verwendet (Kriese et al., 2004). Anhand archäologischer Bodenerkunden in China fand man heraus, dass Hanfsamen bereits zwischen 3300 und 2300 v.Chr. genutzt wurden (Jiang et al., 2006). Hanfsamen enthalten einen hohen Gehalt an Proteinen und essentiellen Fettsäuren (Callaway, 2004).



**Abbildung 2:** A blühende männliche und B fruchtende weibliche Pflanze in natürlicher Größe; 1 männliche Blüte, vergrößert; 2 und 3 Staubbeutel von verschiedenen Seiten; 5 weibliche Blüte mit Schutzblatt; 6 weibliche Blüte ohne Schutzblatt; 7 Fruchtknoten im Längsschnitt; 8 Frucht mit Schutzblatt; 9 Frucht ohne Schutzblatt; 10 Samen; 11 Samen im Querschnitt; 12 Samen im Längsschnitt; 13 Samen ohne Samenschale (Köhler, Pabst, Müller, & Schmidt, 1887)

### 3.1.3.2. Therapeutische Indikationen für Cannabisarznei, Medikamente und Dosierungen

Pharmakologische Studien zeigten, dass THC und CBD interessante pharmakologische Effekte haben. Daraus lässt sich das therapeutische Potenzial für den Einsatz bei verschiedenen

Erkrankungen ableiten. Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzen, Spastizität, Appetitsteigerung bei HIV-Infektion, Angststörungen, Depressionen, Psychosen, Glaukom, Tourette Syndrom, Schlafstörungen, Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD), Epilepsie und entzündlichen Darmerkrankungen (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2018; Whiting P F et al., 2015).

Es gibt unterschiedliche Cannabisarzneimittel, die in Deutschland zugelassen bzw. verschreibungsfähig sind (siehe Tabelle 1).

<b>Wirkstoff</b>	<b>Anwendungsform</b>	<b>Indikation</b>	<b>Status</b>
THC/CBD-Extrakt, Terpene, Flavonoide (Nabiximols)	Fertigarzneimittel sublinguales Mundspray THC/CBD 2,7/2,5mg pro Hub, Selbsttitration Start mit 1 Hub, max. 12 Hübe/d	Spastik-Beschwerden bei MS nach Versagen anderer Muskelrelaxantien	Zugelassen (BtM)
Nabilon (THC-Analog)	Fertigarzneimittel Kapseln 1-2mg p.o. max. 3x2mg/d	Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung, wenn andere Medikamente nicht ausreichend helfen	Zugelassen (BtM)
THC 25mg/ml, 10ml (250mg THC) Kapsel: 2,5mg, 5mg oder 10mg	Rezepturarzneimittel ölige Tropfen p.o. oder Kapseln p.o., Start mit 1 Tropfen/ 1 Kapsel, Tagesdosis zwischen 2,5mg und 20mg	Keine Festlegung (Cannabis-als-Medizin-Gesetz)	Nicht zugelassen, aber verschreibungsfähig (BtM)
THC/CBD-Extrakt, Terpene, Flavonoide, jeweils 10mg/ml THC und CBD, 25ml (jeweils 250mg THC/CBD) oder 25mg/ml THC und unter 0,5mg/ml CBD	Rezepturarzneimittel ölige Tropfen p.o. Start mit 0,1 ml (ca. 1mg), in der Regel nicht mehr als 30mg/d	Keine Festlegung (Cannabis-als-Medizin-Gesetz)	Nicht zugelassen, aber verschreibungsfähig (BtM)
Cannabisblüten mit unterschiedlichem Gehalt an THC und CBD, Phytocannabinoide und Terpenen (ca. 20 Sorten)	Rezepturarzneimittel Start mit 25mg, in der Regel nicht mehr als 1g/d (= ca. 20mg THC/d bei 20% THC-Gehalt)	Keine Festlegung (Cannabis-als-Medizin-Gesetz)	Nicht zugelassen, aber verschreibungsfähig (BtM)
CBD 50mg/ml	Ölige Tropfen, individuelle Dosierung	Keine Festlegung, u.a. beim Dravet- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom,	Nicht zugelassen, aber verschreibungsfähig, BtM-Rezept nicht erforderlich, keine

		bei MS, als Einzelsubstanz bei chronischen Schmerzen in der Regel unzureichend	Erstattungsfähigkeit im Rahmen des Cannabis-als-Medizin-Gesetz
--	--	--	--

**Table 1:** In Deutschland verschreibungsfähige Fertigarzneimittel und Rezepturarzneimittel auf Cannabis-Basis (Karst, 2019)(modifiziert)

Nabiximols (Sativex) ist ein oromukosales Spray mit einer Konzentration von 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD bei 100 Mikrolitern (Karst, 2019). Für den medizinischen Gebrauch werden 1-12 Sprühstöße am Tag eingenommen (2,7-32,4 mg THC und 2,5-30 mg CBD) (Karst, 2019). Nach Einnahme des Sprays werden beide Stoffe absorbiert und sind innerhalb von 15 Minuten im Plasma nachweisbar (GW Pharma Ltd, 2010). THC wird in der Leber metabolisiert (GW Pharma Ltd, 2010). Die Halbwertszeit für die initiale Elimination von THC beträgt 2-5 Stunden und für CBD 5-9 Stunden (GW Pharma Ltd, 2010). Sativex ist derzeit in 28 Ländern, darunter auch Deutschland, für durch MS-bedingte Spastizität zugelassen (Curran, Wiffen, Nutt, & Scholten, 2016). Außerdem befindet sich Sativex in Phase 3 für die Zulassung bei Tumorschmerzen (Curran et al., 2016).

Nabilon (Cesamet) ist ein synthetisches Cannabinoid-Analogon von THC in Kapselform (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg) (Meda Pharmaceuticals Inc, 2013). Wirkeintritt erfolgt nach 1-1,5 Stunden und kann 8 bis 12 Stunden andauern (Meda Pharmaceuticals Inc, 2013). Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 1-2 mg (Karst, 2019). Die maximale Dosis ist jeweils 2mg dreimal am Tag (Meda Pharmaceuticals Inc, 2013). Nabilon ist in Österreich, Deutschland, Irland und Serbien für die Therapie von Übelkeit und Erbrechen bedingt durch eine Chemotherapie zugelassen (Krceviski-Skvarc, Wells, & Häuser, 2018).

Dronabinol (Marinol) ist in Kapselform erhältlich und ein synthetisches Isomer von THC mit einer Konzentration von 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg (US Food and Drug Administration, 2004). Für den medizinischen Gebrauch variiert die Tagesdosis zwischen 2,5mg und 20mg (US Food and Drug Administration, 2004). Nach oraler Einnahme setzt die Wirkung nach einer halben bis ganzen Stunde ein und erreicht ihre höchste Wirkung nach zwei bis vier Stunden (US Food and Drug Administration, 2004). Die Kapseln werden zu 90-95% absorbiert und in der Leber verstoffwechselt, sodass nur 10-20% den systemischen Kreislauf erreichen (US Food and Drug Administration, 2004). Die initiale Elimination von Dronabinol ist eine Halbwertszeit von vier Stunden und eine terminale Halbwertszeit von 25-36 Stunden (US Food and Drug Administration, 2004). Die Ausscheidung erfolgt über Stuhl und Urin (US Food and Drug Administration 2004). In Deutschland steht Dronabinol lediglich als Rezepturarzneimittel zur Verfügung (Wohlers, 2019). In der Apotheke können die öligen Tropfen mit 25 mg/ ml THC angefertigt werden, wobei mit einem Tropfen pro Tag begonnen und im Verlauf gesteigert (max.

15 mg/ d) werden soll (Karst, 2019). In Österreich, Dänemark und Irland ist Dronabinol gegen Übelkeit und Erbrechen in der Onkologie und Palliativmedizin zugelassen, wenn konventionelle Behandlungen keinen Erfolg bringen (Krcevski-Skvarc et al., 2018). Zusätzlich wird Dronabinol in Dänemark bei Tumorschmerzen und in Irland zur Appetitanregung bei HIV eingesetzt (Krcevski-Skvarc et al., 2018). In Deutschland ist Dronabinol nicht zugelassen, kann jedoch für jede Art von chronischen Schmerzen und in der Palliativpflege verschrieben werden (Krcevski-Skvarc et al., 2018).

Seit Oktober 2017 ist ein Cannabis-Vollspektrum-Extrakt in Deutschland verschreibungsfähig, welches neben THC und CBD sämtliche weitere Wirkstoffe der Cannabisblüten (u.a. Terpene, Flavonoide) enthält (Tilray Deutschland GmbH, 2017). Zwei verschiedene Extrakte sind verfügbar: THC25 mit 25 mg/ ml THC und unter 0,5 mg/ ml CBD sowie THC10: CBD10 mit jeweils 10 mg/ ml CBD und THC (Borsch, 2019). Die orale Einnahme der öligen Tropfen soll mit 0,1 ml begonnen werden und nicht mehr als 30 mg/ d betragen (Karst, 2019). Es kann bei Multipler Sklerose, chronischen Schmerz, Tumorschmerz und Nebenwirkungen einer Chemotherapie eingesetzt werden, wenn leitliniengerechte Therapien ausgeschöpft sind (Tilray Deutschland GmbH, 2017).

Cannabisblüten sind in Deutschland nicht zugelassen, können aber im Rahmen der Gesetzesänderung von 2017 bei verschiedenen chronischen Erkrankungen verschrieben werden (Karst, 2019). Der Gehalt an THC und CBD in medizinischen Cannabisblüten ist hoch variabel und reicht von 1-22% THC und 0,05-9% CBD (Häuser, Fitzcharles, Radbruch, & Petzke, 2017). Abhängig vom THC-Gehalt wird eine Anfangsdosis von 25-50 mg Cannabisblüten empfohlen, die alle ein bis drei Tage um etwa 2,5-5 mg THC (entspricht je nach Sorte ca. 25-100 mg Cannabisblüten) gesteigert werden können (Rausch, 2017). Cannabisblüten können inhaliert oder oral aufgenommen werden, müssen jedoch zuvor durch Erhitzen in ihren aktiven Zustand überführt werden (Rausch, 2017). Beim Inhalieren von Cannabisblüten mittels Vaporisatoren tritt der Effekt in 1-2 Minuten ein und hält bis zu vier Stunden an, wobei nach 15 Minuten der maximale Effekt erreicht wird (Bussik & Eckert-Lill, 2017). Bei ordnungsgemäßer Applikation konnte in Studien eine systemische Bioverfügbarkeit von THC aus Cannabisblüten von etwa 29% bis 40% nachgewiesen werden (Bussik & Eckert-Lill, 2017). Bei der oralen Aufnahme von Cannabinoiden dauert der Wirkeintritt 30 bis 90 Minuten und klingt nach vier bis acht Stunden ab, während der maximale Effekt nach zwei bis drei Stunden erreicht wird (Bussik & Eckert-Lill, 2017). In Europa wird das Rauchen von Cannabisblüten aufgrund einer möglichen Lungenschädigung nicht empfohlen (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2018).

Ölige Cannabidiol Tropfen 50mg/ml sind in Deutschland verschreibungsfähig, nicht BtM-pflichtig und im Rahmen der Gesetzesänderung von 2017 nicht erstattungsfähig (Karst, 2019). Eingesetzt wird CBD unter anderem bei seltenen Epilepsieformen und Multipler Sklerose, wobei es bei chronischen Schmerzen in der Regel eine unzureichende Wirkung hat (Karst, 2019).

#### 3.1.3.3. Erhältlichkeit, Zulassung, erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung und Kosten für die gesetzlichen Krankenkassen

Am 6. März 2017 wurde vom Bundestag ein neues Gesetz verabschiedet, das eine Verschreibung von Cannabisarzneimitteln erleichtert. Ärzte können nun gemäß des Betäubungsmittelgesetzes bei schwerkranken Patienten Medizinal-Cannabisblüten oder Cannabisextrakt in pharmazeutischer Qualität verordnen, wenn sie dadurch einen möglichen Therapieerfolg sehen (Bundesministerium für Gesundheit, 2017a). Nach der Änderung im fünften Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V) wurde die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse ausgedehnt (Bundesministerium für Gesundheit, 2017a). Damit die GKV die Kosten übernimmt, sollten folgende Anforderungen gegeben sein: eine schwerwiegende Erkrankung, bei der bisher keine Therapie den gewünschten Effekt geliefert hat und keine weitere Therapieoption besteht, sowie eine Datenlage, nach der von einem Therapieerfolg auszugehen ist (Bundestag, 2017).

**Artikel 4**  
**Änderung des**  
**Fünften Buches Sozialgesetzbuch**

§ 31 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 21. Februar 2017 (BGBl. I S. 265) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. Die Überschrift wird wie folgt gefasst:

„§ 31  
Arznei- und  
Verbandmittel, Verordnungsermächtigung“.

2. Folgender Absatz 6 wird angefügt:

„(6) Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung haben Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten 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.

Die Leistung bedarf bei der ersten Verordnung für eine Versicherte oder einen Versicherten der nur in begründeten Ausnahmefällen abzulehnenden Genehmigung der Krankenkasse, die vor Beginn der Leistung zu erteilen ist. Verordnet die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt die Leistung nach Satz 1 im Rah-

men der Versorgung nach § 37b, ist über den Antrag auf Genehmigung nach Satz 2 abweichend von § 13 Absatz 3a Satz 1 innerhalb von drei Tagen nach Antragseingang zu entscheiden. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte wird mit einer bis zum 31. März 2022 laufenden nichtinterventionellen Begleiterhebung zum Einsatz der Arzneimittel nach Satz 1 beauftragt. Die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt, die oder der die Leistung nach Satz 1 verordnet, übermittelt die für die Begleiterhebung erforderlichen Daten dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in anonymisierter Form; über diese Übermittlung ist die oder der Versicherte vor Verordnung der Leistung von der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt zu informieren. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darf die nach Satz 5 übermittelten Daten nur in anonymisierter Form und nur zum Zweck der wissenschaftlichen Begleiterhebung verarbeiten und nutzen. Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung, die nicht der Zustimmung des Bundesrates bedarf, den Umfang der zu übermittelnden Daten, das Verfahren zur Durchführung der Begleiterhebung einschließlich der anonymisierten Datenübermittlung sowie das Format des Studienberichts nach Satz 8 zu regeln. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Begleiterhebung nach Satz 4 regelt der Gemeinsame Bundesausschuss innerhalb von sechs Monaten nach der Übermittlung der Ergebnisse der Begleiterhebung in Form eines Studienberichts das Nähere zur Leistungsgewährung in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6. Der Studienbericht wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auf seiner Internetseite veröffentlicht.“

**Abbildung 3:** Auszug aus dem Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 6. März 2017 (Bundestag, 2017)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat eine Cannabisagentur gegründet, die in Deutschland den medizinischen Anbau von Cannabis organisiert und kontrolliert (BfArM, 2017b). Medizinisches Cannabis wird vor allem aus den Niederlanden und Kanada importiert bis der Bedarf durch deutschen Anbau gedeckt werden kann (Bundesministerium für Gesundheit, 2017b). Nach Auskunft des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) wurden 2017 1200 kg und im ersten Halbjahr 2018 bereits rund 1620 kg Blüten importiert (Dr. Jung, 2018). Ab 2020 soll der Anbau von Medizinalhanf in Deutschland starten, nachdem das erste Verfahren (Anbau ab 2019) vor Gericht scheiterte (Dr. Jung, 2018). Der Anbau erfolgt nicht durch die Cannabisagentur,

sondern durch Unternehmen, die von der Cannabisagentur beauftragt werden, Cannabis in pharmazeutischer Qualität herzustellen (Bundesministerium für Gesundheit, 2017b). Die Bundesopiumstelle im BfArM erhebt parallel dazu Daten über die Wirkung von Cannabis als Medikament (BfArM, 2017b). Ärzte müssen eine anonyme Begleiterhebung beim BfArM einreichen, ein Jahr nach Beginn oder bei Abbruch der Therapie mit den von der gesetzlichen Krankenkasse genehmigten Fertigarzneimitteln Sativex und Canemes bei einer Off-Label-Anwendung, mit den Wirkstoffen Dronabinol und Nabilon, mit Cannabisblüten oder Cannabisextrakten (BfArM, 2017a).

Im Jahr 2019 konnten erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung, die dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erforderliche Daten unter Einhaltung des Datenschutzes übermittelt, gezogen werden (Cremer-Schaeffer, 2019). Im Zeitraum vom 10.03.2017 bis zum 26.03.2019 waren es 4774 Verordnungen für medizinisches Cannabis, darunter zu etwa 69% aufgrund von chronischen Schmerzen (Cremer-Schaeffer, 2019). Unter den Schmerzpatienten (n = 3138) machte die Altersgruppe der 50-59 Jährigen bei gleich häufig betroffenen Geschlecht den größten prozentualen Anteil aus (Cremer-Schaeffer, 2019). Die prozentuale Verteilung der Verordnungen war bezüglich der Schmerzdauer von < 3 Jahren bis zu > 12 Jahren heterogen (Cremer-Schaeffer, 2019). Den Schmerzpatienten wurde vor allem Dronabinol (n = 2017) verschrieben (Cremer-Schaeffer, 2019). Als häufige Nebenwirkungen traten auf: Müdigkeit (16,30%), Schwindel (12,50%), Übelkeit (7,40%), Schläfrigkeit (7,00%), Aufmerksamkeitsstörungen (6,40%), Mundtrockenheit (5,90%), Appetitsteigerung (5,10%), Gedächtnisstörungen (4,30%) und Gleichgewichtsstörungen (4,20%) (Cremer-Schaeffer, 2019). Unter den 3138 Patienten mit chronischen Schmerzen brachen 1179 die Therapie mit Cannabisarznei ab, wobei 44,8% als Grund für den Therapieabbruch eine nicht ausreichende Wirkung und 31,2% Nebenwirkungen angaben (Cremer-Schaeffer, 2019).

In einem Bericht der BARMER Krankenkasse wurden die Kosten für Cannabisverordnungen auf Basis der Abrechnungsdaten 2017 analysiert (Marschall, L'hoest, & Hennig, 2018). Insgesamt entstanden für die BARMER im Jahr 2017 4.448.600 Euro Kosten für Cannabisverordnungen, während die durchschnittlichen monatlichen Kosten pro Patient für Sativex 338 Euro, für Nabilon 680 Euro und für Cannabisblüten 1177 Euro betragen (Marschall et al., 2018). Zum Vergleich waren die Kosten für Opioide im Jahr 2017 über 174 Millionen Euro (Grandt, Lappe, & Schubert, 2018). In einer Sonderbeilage des GKV-Spitzenverbands wurden im Jahr 2018 185.370 Cannabisarzneimittel verordnet mit einem Bruttoumsatz von 73.681.348 Euro (Spitzenverband Bund der Krankenkassen, 2019a). Am häufigsten wurden unverarbeitete Cannabisblüten (71.268) rezeptiert, gefolgt von Cannabishaltigen Zubereitungen (63.815) und Sativex (45.505) (Spitzenverband Bund der Krankenkassen, 2019a). Von Januar bis März 2019 wurden bereits 59.234 Cannabisarznei verschrieben mit einem Bruttoumsatz von 24.547.352 Euro (Spitzenverband Bund der Krankenkassen, 2019b). Wie im Jahr zuvor waren die meisten

Rezepte für unverarbeitete Cannabisblüten (23.158), gefolgt von Cannabishaltigen Zubereitungen (22.300) und Sativex (12.247) (Spitzenverband Bund der Krankenkassen, 2019b).

## **3.2. Cannabisarznei bei chronischen Schmerzen**

Aufgrund der wissenschaftlich nachgewiesenen Effekte von Cannabis auf die Schmerzverarbeitung im menschlichen Gehirn, kommt Cannabisarznei bei chronischen Schmerzen zum Einsatz. Aktuell gibt es jedoch keine interdisziplinäre evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie, die Cannabisarznei als Erstlinientherapie bei chronischen Schmerzen empfiehlt (Häuser & Petzke, 2019).

### **3.2.1. Chronischer Schmerz**

#### **3.2.1.1. Epidemiologie**

Eine Umfrage durch InSites Consulting schätzte die Prävalenz chronischer Schmerzen in Deutschland im Jahr 2010 auf 10-20% (8-16 Millionen). Befragt wurden über 2000 Menschen mit chronischen Schmerzen in 15 europäischen Ländern (InSites Consulting, 2010). Als häufigste Ursache der chronischen Schmerzen wurde der Bewegungsapparat (16%) angegeben, 10% der Gesamtbevölkerung litten an Rückenschmerzen (InSites Consulting, 2010). 19% der betroffenen Deutschen meinten eine unzureichende Behandlung zu erhalten und 50% berichteten über eine direkte Auswirkung auf ihre Arbeitsfähigkeit, weitere 18% über eine Arbeitsunfähigkeit. 39% der Schmerzpatienten spürten negative Auswirkungen auf ihre sozialen Beziehungen und 19% empfanden eine gesellschaftliche Isolation (InSites Consulting, 2010). Europaweit werden die Gesamtkosten für die Folgen chronischer Schmerzen auf 300 Milliarden Euro geschätzt (Baker et al., 2010).

#### **3.2.1.2. Definition, Klassifikation und Diagnostik chronischer Schmerzen**

Schmerzen werden subjektiv wahrgenommen und können durch Faktoren wie Stimmung, Aufmerksamkeit, Müdigkeit, Willensbeeinflussung, Kultur und Ethik suggeriert werden (Sendera & Sendera, 2015b). Damit der Körper auf Verletzungen und akute körperliche Störungen reagieren kann, sind Schmerzwahrnehmungen sinnvoll (Sendera & Sendera, 2015b). Eine Warnfunktion ist bei chronischen Schmerzen jedoch nicht mehr vorhanden und führt vielmehr zu lebensqualitativen und sozialen Einbußen (Sendera & Sendera, 2015b). Wenn Schmerzen länger als drei bis sechs Monate bestehen, wird von chronischen Schmerzen gesprochen, die zu einer eigenen Erkrankung werden können – dem chronischen Schmerzsyndrom (Bonica, 2001). Dabei kann die ursprüngliche Ursache häufig nicht mehr entdeckt werden, weil sie sich

aus körperlichen, psychischen und sozialen Komponenten zusammensetzt (Sendera & Sendera, 2015b). Laut der International Association for the Study of Pain (IASP) (1994) charakterisiert Schmerz ein negatives Sinnes- und Gefühlserlebnis mit derzeitiger oder möglicher Gewebeschädigung oder mit einer als derartigen beschriebenen. Nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) zeichnet sich eine Schmerzstörung durch Schmerzen in einer oder mehreren Körperbereichen aus, die im Zentrum der Wahrnehmung sind und durch psychische Einflüsse ausgelöst, aufrechterhalten oder verstärkt werden können (American Psychiatric Association, 2000). Die Schmerzbewertung setzt sich aus verschiedenen Bereichen zusammen: Es gibt eine sensorisch-diskriminative (Schmerzlokalisierung), affektiv-emotionale (Motivations-, Gefühlsaspekt), vegetative, motorische und kognitive (bewusste Verarbeitung) Komponente (Weiss & Schaible, 2003). Die unmittelbaren Folgen des Schmerzes beeinflussen, ob der Schmerz verschwindet, erhalten bleibt oder verstärkt wahrgenommen wird (Weiss & Schaible, 2003). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des vorangegangenen Schmerzverhaltens wird durch positive Folgen erhöht und durch negative Folgen vermindert (Weiss & Schaible, 2003). Zuerst erfolgt die Diagnostik anhand der Anamnese (Change Pain, 2020). Enthalten sind Fragen zur Schmerzstärke [Numerische Rating Skala (NRS), Visuelle Analogskala (VAS) oder Verbale Rating Skala (VRS)], Schmerzausprägung, Auslöser, Krankheitskonzept, aufrechterhaltende Faktoren, Dauer der Schmerzepisoden, Begleitsymptomatik, Medikamenteneinnahme (Change Pain, 2020). Bei der NRS wählt der Patient ein Feld zwischen 0 „kein Schmerz“ und 10 „maximal vorstellbarer Schmerz“ aus (A. Becker, Becker, & Engeser, 2013). Die VAS ist eine kontinuierliche 10 cm lange Skala, bei welcher der Patient seine Schmerzintensität zwischen „kein Schmerz“ bis „stärkster vorstellbarer Schmerz“ markieren kann (A. Becker et al., 2013). Anhand der verbalen vier- oder fünf-Punkte-Rating-Skala beschreibt der Patient seine Schmerzintensität als „kein, geringer, mäßiger, starker oder stärkster vorstellbarer Schmerz“ (A. Becker et al., 2013). Zur Diagnostik zählen Fragen zum Wohlbefinden, Alltagsfunktion, Aktivität, Sozialleben, Stimmung und Schlaf (Change Pain, 2020). Gemeinsam mit dem Patienten wird ein realistisches Therapieziel festgelegt (Change Pain, 2020). Orientiert an der Beschwerdedarstellung und den Voruntersuchungen wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt (Change Pain, 2020). Gegebenenfalls sind Bildgebung, Verhaltensbeobachtungen oder Funktionstests sinnvoll (Change Pain, 2020).

### 3.2.1.3. Chronische Schmerzen verursachende Erkrankungen

**Tumorschmerz:** Akute und chronische Schmerzen treten bei circa 60% der mit einem malignen Tumor befallenen Patienten auf (Sendera & Sendera, 2015e). Hierfür mögliche Schmerzarten sind neuropathische Schmerzen bei Tumorfiltration oder Nervenkompression, nozizeptive Schmerzen bei Gewebeschädigung, Durchbruchsschmerzen mit

Intensitätsveränderungen bei Dauerschmerz, indirekte Tumorschmerzen, therapiebedingte Schmerzen durch Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie und Schmerzen durch Begleiterkrankungen (Sendera & Sendera, 2015e).

**Neuropathischer Schmerz:** Neuropathische Schmerzen treten häufig episodenhaft, ohne Bezug zu einem Reiz auf und werden als brennend, einschließend-elektrisierend und sehr unangenehm wahrgenommen (Schaible & Weiss, 2003). Zusätzlich kann eine Hyperalgesie oder Allodynie vorkommen (Schaible & Weiss, 2003). Oft wird der Schmerz nicht im Bereich der Schädigung wahrgenommen, sondern projiziert sich auf das Versorgungsgebiet des Nervs (Schaible & Weiss, 2003). Man hat herausgefunden, dass es zu einer pathologischen Bildung ektopter Entladungen kommt (Schaible & Weiss, 2003). Dabei entstehen die Aktionspotentiale nicht an ihrer üblichen Stelle, der sensorischen Nervenendigung, sondern an der Läsionsstelle bzw. im Spinalganglion (Schaible & Weiss, 2003). Als Folge entstehen Episoden von Aktionspotentialen, welche Neuronen im Rückenmark bzw. Trigeminskern erregen (Weiss & Schaible, 2003).

Polyneuropathien sind Erkrankungen des peripheren Nervensystems, die durch Diabetes mellitus, Erythromelalgie, Alkoholabusus, Autoimmunerkrankungen, Nervenkompressions-Syndromen, als Folge einer Chemotherapie und nach traumatischen Nervenschädigungen hervorgerufen werden können (Sendera & Sendera, 2015c). Sowohl schmerzlose als auch schmerzhafte Phasen treten auf (Sendera & Sendera, 2015c). Die chronisch-inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD), eine aggressive Form der Polyneuropathie, führt zur Entmarkung der Nerven in den Extremitäten, verbunden mit Nervenwurzelschädigungen, was ohne therapeutisches Handeln mit Lähmungen einhergehen kann (Sendera & Sendera, 2015c).

Das Komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist mit andauernden, regionalen Schmerzen, die überproportional lange und intensiv sind und in keiner Relation zum auslösenden Trauma stehen, gekennzeichnet (Sendera & Sendera, 2015c). Sensible (u.a. Allodynie, Hyperalgesie), autonome (u.a. Hautverfärbung, Schwitzen), motorische (u.a. Dystonie, Tremor) und trophische (u.a. Hautverfärbung) Störungen kommen vor, welche Tage bis Wochen nach einer Operation oder einem Trauma beginnen können (Sendera & Sendera, 2015c). Unterschieden wird zwischen Typ I (M.Sudeck), bei dem keine Nervenläsionen vorhanden sind, und Typ II (Kausalgie), bei dem sich Nervenläsionen befinden (Sendera & Sendera, 2015c). Konservativ oder operativ behandelte Frakturen, vor allem die Radiusfraktur, oder seltene Weichteilverletzungen und operierte Engpasssyndrome sind ursächlich für diese Erkrankung (Sendera & Sendera, 2015c). Wie es zu diesem Syndrom kommt, ist nicht genau geklärt (Sendera & Sendera, 2015c). Man geht von einer neurogenen Entzündung und einer zentral-nervösen Störung aus, bei der das sympathische Nervensystem beteiligt ist (Sendera &

Sendera, 2015c). Patienten mit CRPS weisen eine kleinere Repräsentation der betroffenen Körperregion und ein Schrumpfen benachbarter Areale im Hirnareal auf (Juottonen et al., 2002; Maihöfner, Handwerker, & Birklein, 2006; Maihöfner, Handwerker, Neundörfer, & Birklein, 2003; Pleger et al., 2005; Schwenkreis et al., 2003). Diese Veränderungen stehen im Zusammenhang mit der Schmerzintensität und einer reduzierten Sensibilität im betroffenen Bereich (Maihöfner, Handwerker, Neundörfer, & Birklein, 2004; Pleger et al., 2005).

Neuropathien können auch im Rahmen einer HIV-Infektion auftreten (Poeck & Hacke, 2006). Eine HI-Virus-(human immunodeficiency virus)-Infektion, einem Retrovirus, das die T4-Lymphozyten und Makrophagen im menschlichen Körper befällt, führt zu einem erworbenen Immundefektsyndrom (AIDS: acquired immune deficiency syndrome) (Poeck & Hacke, 2006). Übertragen werden die Viren durch Geschlechtsverkehr, infizierte Kanülen oder Blutprodukte sowie perinatal (Poeck & Hacke, 2006). Eine HIV-assoziierte Neuropathie tritt bei circa 5-10% der HIV-infizierten Menschen auf (Poeck & Hacke, 2006). Je nach Stadium der Erkrankung kann sich die Neuropathie als akutes Guillain-Barré-Syndrom, multifokale subakute Neuropathie oder distale symmetrische Neuropathie zeigen (Poeck & Hacke, 2006).

**Auf Multiple Sklerose (MS) bezogener Schmerz:** Bereits beim ersten Schub geben 20% der MS-Patienten Schmerzen an (Sendera & Sendera, 2015d). Sowohl chronische Schmerzen, die durch Schädigung des Rückenmarks entstehen und mit nächtlichen Brennen oder Ziehen in den Beinen, bevorzugt in den Füßen, verbunden sind, als auch plötzlich auftretende paroxysmale Schmerzen wie im Rahmen einer Trigeminusneuralgie werden durch MS verursacht (Sendera & Sendera, 2015d). Da MS zu Entzündungs- und Demyelinisierungsherden im zentralen Nervensystem führt, kann es zu tonischen Hirnstammanfällen mit schmerzhaften Verkrampfungen der Handmuskeln, Beugung im Ellenbogen und Hochziehen der Schulter kommen (Sendera & Sendera, 2015d). Eine Entzündung des Sehnervs mit bewegungsabhängigen Augenschmerzen und Krämpfe der Blasenmuskulatur können auftreten (Sendera & Sendera, 2015d). Eine Therapie mit Interferonen kann ebenfalls Schmerzen auslösen (Sendera & Sendera, 2015d).

**Fibromyalgie:** Gemäß der Klassifikation des American College of Rheumatology spricht man von einer Fibromyalgie, wenn chronische Schmerzen (länger als drei Monate) in verschiedenen Körperbereichen (chronic widespread Pain – CWP) auftreten und elf von 18 druckschmerzhaften Tender Points bestehen (Wolfe et al., 1990). Diese Tender Points sind beidseitig unterteilte anatomisch festgelegte Punkte, die bei Berührung mit einem maximalen Druck von 4 kg/ cm<sup>2</sup> zu Schmerzen führen (Wolfe et al., 1990). Weitere Begleitsymptome können unter anderem Schlafstörungen, Verdauungs- und Miktionsstörungen, Gedächtnis- und Konzentrationsbeeinträchtigungen, affektive Störungen, viszerale Störungen und

Morgensteifigkeit sein (Sendera & Sendera, 2015a). Wie es zur Fibromyalgie kommt ist noch nicht genau geklärt (Sendera & Sendera, 2015a). Wichtige Komponenten scheinen Stress und inadäquate Stressantwort, zentrale Fehlregulationen der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung und genetische Faktoren zu sein (Sendera & Sendera, 2015a). Als unspezifischer Parameter kann die Substanz P im Liquor der Betroffenen nachgewiesen werden (Sendera & Sendera, 2015a). Auch besitzen die Patienten eine Überreaktivität des androkortikotropen Hormons (ACTH) und eine verminderte Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) (Sendera & Sendera, 2015a). In Studien fand man heraus, dass die zentrale Schmerzverarbeitung bei FMS Patienten eine Tendenz zur Hyperalgesie aufweist (Gibson, Littlejohn, Gorman, Helme, & Granges, 1994; Lorenz, Grasedyck, & Bromm, 1996; Petzke, Clauw, Ambrose, Khine, & Gracely, 2003). Unter elektrischer Schmerzreizung zeigten sich erniedrigte Schmerzschwellen, höhere Amplituden im EEG und eine gesteigerte Stimulation schmerzrelevanter Regionen bei funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002).

**Rheumatoide Arthritis:** Die rheumatoide Arthritis ist gekennzeichnet durch eine chronische Entzündung der Gelenke (Puchner, 2012). 0,5-1% der Menschheit leiden unter dieser Erkrankung, wobei vor allem Frauen zwischen 35-50 Jahren betroffen sind (Buch & Emery, 2002; Kuipers & Zeidler, 2008; Loisl & Puchner, 2008). Ohne Therapie kann es zur Gelenkdestruktion kommen (Puchner, 2012). Sehnen, Gefäße und innere Organe können auch betroffen sein (Puchner, 2012). Gelenkschmerzen und Morgensteifigkeit verbunden mit Beweglichkeitseinschränkungen sind die Hauptbeschwerden dieser Patienten (Puchner, 2012). Häufig sind die Fingergrund- und Fingermittelgelenke und die Handgelenke symmetrisch befallen (Puchner, 2012). Die Krankheit verläuft zumeist chronisch fortschreitend mit arthritischen Schüben, Fieber und zunehmendem Krankheitsgefühl (Puchner, 2012). Bei 10-20% der Betroffenen sind Rheumaknoten mit serologisch positivem Rheumafaktor nachweisbar (Puchner, 2012).

#### 3.2.1.4. Schmerzverarbeitung

Das nozizeptive System setzt sich aus peripheren und zentralen Neuronen, die bei der Schmerzentstehung mitwirken, zusammen (Schmidt & Schaible, 2006). Nozizeptoren sind Nervenfasern mit unmyelinisierten, teilweise von Schwannzellen bedeckten, sensorischen Endigungen, die durch noxische Reize auf ein rezeptives Feld – dort liegen die freien Nervenendigungen – zu nozizeptiven Reflexen und Schmerzempfindungen führen (Schmidt & Schaible, 2006). Nozizeptoren sind hochschwellig und meist polymodal, das bedeutet, sie können durch mechanische, thermische und chemische Reize erregt werden (Schmidt & Schaible, 2006). In den Endigungen kommt es zur Transduktion, d.h. einer Umwandlung

noxischer Reize in elektrische Generatorpotentiale (Schmidt & Schaible, 2006). Zumeist enthalten die Nozizeptoren C-Fasern, aber auch die langsamer leitenden A $\delta$ -Fasern kommen vor (Schmidt & Schaible, 2006). In diesen Fasern erfolgt die Umwandlung des Generatorpotentials in Aktionspotentiale, auch Transformation genannt (Schmidt & Schaible, 2006). In nahezu allen Körpergeweben außer dem Hirngewebe und dem Leberparenchym befinden sich Nozizeptoren (Schmidt & Schaible, 2006). Durch noxische Reize kommt es in den Nervenendigungen zu einem Öffnen von Ionenkanälen, die eine Depolarisation bewirken (Schmidt & Schaible, 2006). Die Weiterleitung von Aktionspotentialen erfolgt vorwiegend durch Tetrodotoxin-(TTX)-resistente spannungsgesteuerte Natriumkanäle (Schmidt & Schaible, 2006). Wenn Nozizeptoren gereizt werden, kommt es außerdem zu einer Durchblutungs- und Gefäßpermeabilitätsänderung im innervierten Gewebe (Schmidt & Schaible, 2006). Diese sogenannte neurogene Entzündung entsteht durch die Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP) in den Endigungen (Schmidt & Schaible, 2006). Die Nervenfasern ziehen über die Hinterwurzeln in das dorsale Rückenmark (Weiss & Schaible, 2003). In den Schichten der grauen Substanz des Hinterhorns bilden nozizeptive Fasern Synapsen zu Second-order-Neuronen (Weiss & Schaible, 2003). Dies können Interneurone sein, die mit kurzen Axonen auf nahe liegende Nervenzellen projizieren und auf Rückenmarksebene an motorischen und vegetativen Reflexbögen mitwirken oder sie bilden ascendierende Axone, die über Leitungsbahnen des Rückenmarks nach supraspinal ziehen, wie z.B. der Tractus spinothalamicus, welcher Informationen vom Rückenmark zum Thalamus leitet und wichtig für das Bewusstwerden des Schmerzreizes ist (Weiss & Schaible, 2003). Der ascendierende Tractus spinothalamicus zieht zum Hirnstamm und ist Teil supraspinaler Reflexbögen (Weiss & Schaible, 2003). Eine weitere wichtige Schmerzbahn ist der Vorderseitenstrang, welcher für Temperatur- und Schmerzempfindung verantwortlich ist (Weiss & Schaible, 2003). Der wichtigste Transmitter, der an der Schmerzverarbeitung im Rückenmark verantwortlich ist, heißt Glutamat (Weiss & Schaible, 2003). Dieser aktiviert an der postsynaptischen Seite durch Bindung NMDA-Rezeptoren und AMPA-Rezeptoren mit exzitatorischer Wirkung (Weiss & Schaible, 2003). Wenn AMPA-Rezeptoren durch Glutamat aktiviert werden, öffnen sich Kanäle, Natrium fließt in die Zelle und Kalium nach außen (Weiss & Schaible, 2003). Der starke Natriumeinstrom führt zur Depolarisation und somit zu einem exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP) (Weiss & Schaible, 2003). Zusätzlich werden NMDA-Rezeptoren aktiviert, indem bei ausreichender Depolarisation das Magnesium-Ion aus dem Kanal durch Bindung von Glutamat entfernt wird und Kationen (u.a. Calcium) durch den Kanal fließen (Weiss & Schaible, 2003). NMDA-Rezeptoren sind an neuroplastischen Veränderungen beteiligt (Weiss & Schaible, 2003). Neuropeptide wie Substanz P oder CGRP verstärken die exzitatorische Wirkung von Glutamat (Weiss & Schaible, 2003). Aber auch inhibitorische Transmitter wie GABA, Glyzin und endogene Opiode befinden sich in

Rückenmarksneuronen (Weiss & Schaible, 2003). Supraspinale Strukturen in der Schmerzverarbeitung sind Teile des Hirnstamms, des Thalamus, des Hypothalamus und des Kortex (Weiss & Schaible, 2003). Unterscheiden kann man das mediale vom lateralen Verarbeitungssystem (Weiss & Schaible, 2003). Ersteres beinhaltet mediale Kerngebiete des Thalamus, Teile des sekundären somatosensorischen Kortex, die Inselregion, der anteriore zinguläre Kortex und Teile des orbitofrontalen Kortex (Weiss & Schaible, 2003). Das mediale Verarbeitungssystem analysiert affektive Komponenten von Schmerz und plant beispielsweise Lernprozesse zur Schmerzvermeidung (Weiss & Schaible, 2003). Das laterale Verarbeitungssystem, das sich vor allem aus den Kernen des ventrobasalen Komplexes des Thalamus und den somatosensorischen Kortexarealen SI und SII zusammensetzt, ist für die Analyse der Wahrnehmung von Intensität, Dauer oder Ort verantwortlich (Weiss & Schaible, 2003).

#### 3.2.1.5. Das Schmerzgedächtnis

Chronische Schmerzen können zu einem Schmerzgedächtnis in Gehirn und Rückenmark führen, das in der Positronenemissionstomographie (PET) sichtbar ist (Sendera & Sendera, 2015b). Aufgrund von neurochemischen Veränderungen, wie beispielsweise einer Verringerung von Serotonin, können bereits Gedanken an schmerzauslösende und -verstärkende Einflüsse zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung führen (Sendera & Sendera, 2015b). Entzündungen oder periphere Schädigungen bewirken eine Sensibilisierung der Nozizeptoren mit Hyperalgesie und Allodynie (Sendera & Sendera, 2015b). Unter Allodynie versteht man, dass bereits geringfügige physiologische Reize als Schmerz wahrgenommen werden, welche bei gesunden Menschen keinen Schmerz auslösen (Sendera & Sendera, 2015b). Bei einer Hyperalgesie wird ein Schmerzreiz verstärkt wahrgenommen, da die Schmerzschwelle für Nozizeptoren erniedrigt ist (Waldvogel, 2001). Der Thalamus mit seiner lateralen Komponente für den sensorisch-diskriminativen und seiner medialen Komponente für den affektiven Schmerzbereich ist für die bewusste Schmerzwahrnehmung zuständig (Sendera & Sendera, 2015b). Die Integration nozizeptiver Schmerzen und deren affektive Bewertung werden vom Mandelkern (Nucleus amygdalae) übernommen (Sendera & Sendera, 2015b). Bei einem chronischen Schmerzzustand treten neuroplastische Veränderungen im Rückenmark auf (Sendera & Sendera, 2015b). Patienten mit chronischen Schmerzen nehmen akute experimentelle Schmerzreize verstärkt wahr (S. Becker & Diers, 2016). Dies beruht auf Modifikationen in der kortikalen Aufarbeitung, z.B. in sensorischen und motorischen Hirnregionen, und vermutlich auch durch Beeinträchtigung in der Belohnungsverarbeitung (S. Becker & Diers, 2016). Positive und negative Motivation, wie Belohnung und Schmerz, interagieren und können sich gegenseitig beeinflussen (S. Becker & Diers, 2016). Bei

gleichzeitigem Auftreten von Schmerz und Belohnung kommt es zu einer unbewussten situationsabhängigen Entscheidung (S. Becker & Diers, 2016). Wenn die Belohnung den Vortritt hat, wird eine endogene Schmerzhemmung eingeleitet (S. Becker & Diers, 2016).

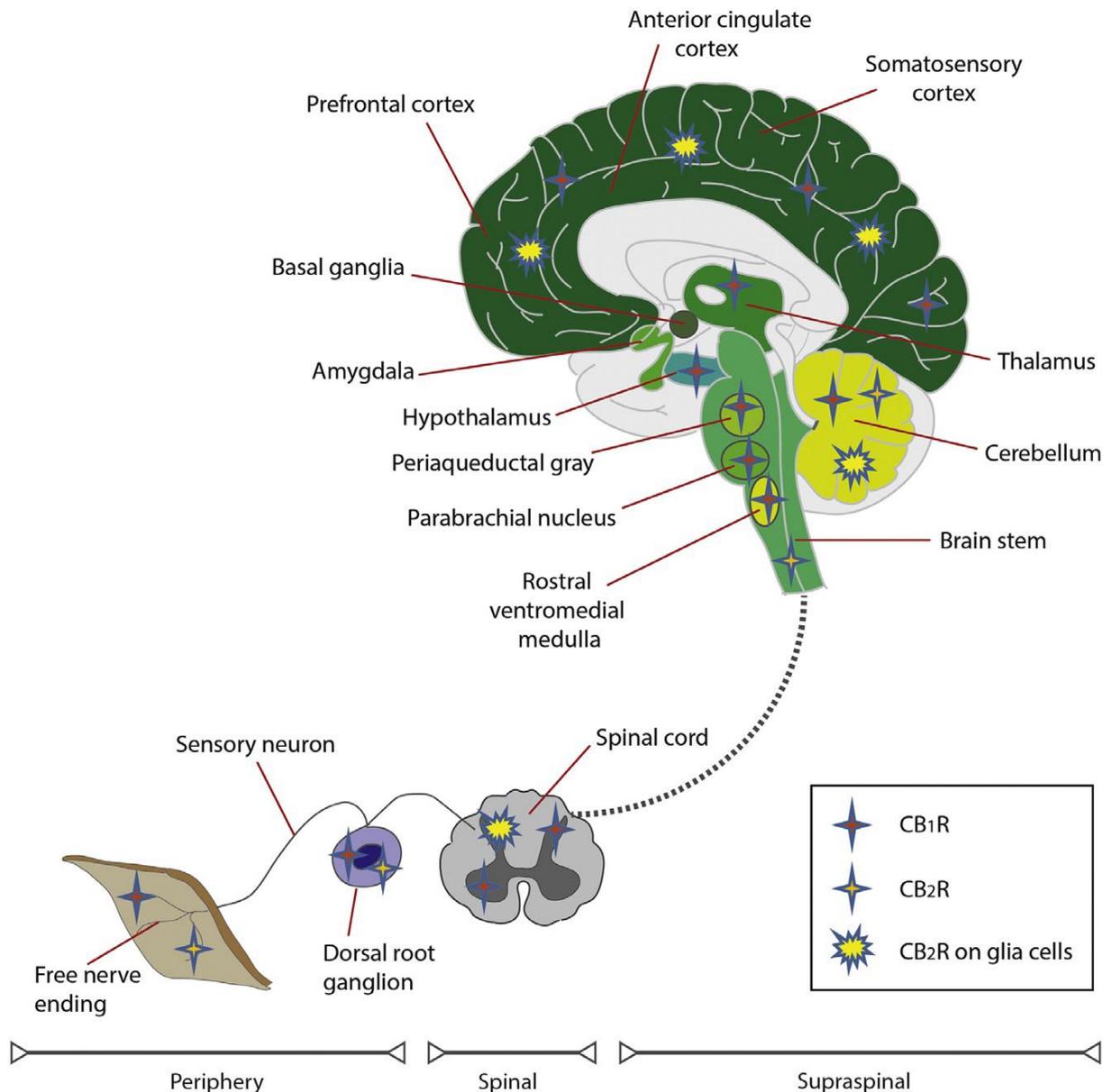
#### 3.2.1.6. Deszendierende Schmerzhemmung

Nozizeptive Neuronen des Rückenmarks stehen unter einer tonischen deszendierenden Hemmung, die eine Minderung der Erregbarkeit von Rückenmarkszellen bewirkt und somit ihre Antworten auf noxische Reize verringert (Weiss & Schaible, 2003). Dieses endogene antinozizeptive System hat ihren Ursprung in Kernen des Hirnstamms (Weiss & Schaible, 2003). Das periaquäduktale Grau (PAG), welches bei Stimulation zu einer totalen Analgesie führen kann, sendet Fasern zum Nucleus raphe magnus (Weiss & Schaible, 2003). Von dort laufen die absteigenden Bahnen in den dorsal lateralen Funiculus (Weiss & Schaible, 2003). Eine weitere absteigende Bahn hat ihren Ursprung im Locus coeruleus, deren Hemmung serotonerg und noradrenerg erfolgt (Weiss & Schaible, 2003). Am Nucleus gigantocellularis beginnt eine aktivierende absteigende Bahn, die zu einer Verstärkung der Schmerzverarbeitung führt (Weiss & Schaible, 2003). Endogene Opioide kommen auch in den genannten Hirnstammgebieten vor (Weiss & Schaible, 2003). Sie sind an der synaptischen Übertragung beteiligt, aktivieren die deszendierende Hemmung und sind somit Wirkort für medikamentös verabreichte Opioide (Weiss & Schaible, 2003).

#### 3.1.2.7. Die Funktion von Cannabis in Schmerzverarbeitung, -gedächtnis und -hemmung

Das endocannabinoide System ist ein wichtiges endogenes Schmerzkontrollsystem, welches parallel zum Opioid-System verläuft und eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Auflösung von Schmerzzuständen sowie bei den affektiven und kognitiven Aspekten von Schmerz spielt (Woodhams, Chapman, Finn, Hohmann, & Neugebauer, 2017). Über die aufsteigenden und absteigenden Schmerzbahnen wird das endocannabinoide System an peripheren, spinalen und supraspinalen Bereichen exprimiert (Abbildung 4) (Starowicz & Finn, 2017). CB1-Rezeptoren sind an peripheren Enden und zentralen Bereichen von primär afferenten Neuronen zu finden (Hohmann, Briley, & Herkenham, 1999; Hohmann & Herkenham, 1998, 1999a). Zusätzlich sind CB1-Rezeptoren im Hinterwurzelganglion (DRG) und in den superfiziellen Schichten des Rückenmark vorhanden (Farquhar-Smith et al., 2000; Glass, Dragunow, & Faull, 1997; Herkenham et al., 1991; Hohmann & Herkenham, 1999b; R. A. Ross et al., 2001; Sanudo-Pena, Strangman, Mackie, Walker, & Tsou, 1999). Neben seiner peripheren und spinalen Lokalisation findet man CB1-Rezeptoren in allen wichtigen Hirnregionen, wie Cortex, Amygdala, Hypothalamus, Thalamus, periaquäduktales Grau, parabrachialer Kern und Hirnstammregionen einschließlich der rostralen ventromedialen

Medulla (RVM), welche an der Schmerzverarbeitung und -modulation involviert sind (Glass et al., 1997; Herkenham et al., 1991; Herkenham et al., 1990; Mailleux, Parmentier, & Vanderhaeghen, 1992; Thomas, Wei, & Martin, 1992; Tsou, Brown, Sanudo-Pena, Mackie, & Walker, 1998). Auf der supraspinalen Ebene reguliert der CB1-Rezeptor den Schmerz durch die Aktivierung von absteigenden schmerzhemmenden Bahnen im periaquäduktalen Grau und Raphekern und moduliert die Integration der affektiven Komponente des Schmerzes durch Einwirken auf das limbische System (Gaetani et al., 2009; Maldonado, Baños, & Cabañero, 2016; Rácz, Nent, Erxlebe, & Zimmer, 2015). Ebenso wurde die CB2-Rezeptor Expression in schmerzbezogenen Hirnregionen nachgewiesen, einschließlich Großhirnrinde, Hippocampus, Striatum, Amygdala, Thalamuskern, periaquäduktales Grau, Kleinhirn und mehrerer Hirnstammkerne (Ashton, Friberg, Darlington, & Smith, 2006; Brusco, Tagliaferro, Saez, & Onaivi, 2008; Gong et al., 2006; Onaivi et al., 2008; Onaivi, Ishiguro, Gong, et al., 2006; Onaivi, Ishiguro, Sejal, et al., 2006; Suarez et al., 2008; Van Sickle et al., 2005). Die Aktivierung des CB2-Rezeptors verringert die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen (Interleukine, Interferon Gamma und Tumornekrosefaktor alpha), was zu einer Reduktion von Entzündung, Schmerz und Hyperalgesie führt (Guindon & Hohmann, 2008; Jensen, Chen, Furnish, & Wallace, 2015; Maldonado et al., 2016; Russo & Hohmann, 2014).



**Abbildung 4:** Die Verteilung der Cannabinoidrezeptoren über die Schmerzwege. Cannabinoidrezeptoren sind in allen drei Ebenen der Schmerzverarbeitung vorhanden: (A) in der Peripherie: CB1-Rezeptoren (CB1R) sind in den peripheren sensorischen Nervenenden vorhanden, sowohl CB1R als auch CB2-Rezeptoren (CB2R) sind im Hinterwurzelganglion (DRG) exprimiert; (B) im Rückenmark: CB1R befinden sich im dorsolateralen Funiculus, in der Umgebung des Zentralkanals und im superfi ziellen Hinterhorn. CB2R werden an Gliazellen exprimiert, die stark auf das Rückenmark beschränkt sind; ihre Expression stimmt mit dem Auftreten aktivierter Mikroglia überein und (C) in supraspinalen Bereichen: CB1R sind in Bereichen des Gehirns verteilt, die an der Schmerzverarbeitung, Wahrnehmung und Modulation involviert sind, z.B. Thalamus, Amygdala, parabrachialer Kern, periaquäduktale graue Substanz und rostroventrale Medulla. Sie kommen auch im Nucleus caudatus und Putamen (Nucleus Accumbens), in den Basalganglien, im Hypothalamus und im Kleinhirn vor. CB2R werden in einigen Neuronen des Hirnstamms und auch in Gliazellen des Kleinhirns und der Hirnrinde exprimiert. Die Verteilung von CB1R und CB2R in Regionen, die an der Schmerztransduktion, -transmission, -wahrnehmung und -modulation beteiligt sind, bildet die anatomische Grundlage für die bekannte Fähigkeit von CB1 / CB2R-Agonisten, den Schmerz zu lindern. (Starowicz & Finn, 2017)

Durch exogene Cannabinoid-Liganden oder durch die Verstärkung der endogenen Signalübertragung kann die nozizeptive Signalübertragung an mehreren Stellen reguliert werden (Woodhams et al., 2017). Cannabinoide bewirken eine zentral vermittelte Analgesie, indem sie die absteigende schmerzhemmende Bahn aktivieren, welche das periaquäduktale

Grau (PAG) und seine Projektion auf nachgeschaltete rostrale ventromediale Medulla (RVM) Neuronen umfasst, die wiederum hemmende Signale an das Hinterhorn des Rückenmarks sendet (Palazzo, Luongo, de Novellis, Rossi, & Maione, 2010). Cannabinoide weisen eine supraspinale Regulation für die Freisetzung von gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat auf, die den antinozizeptiven absteigenden Signalweg hemmen bzw. verstärken (Palazzo et al., 2010). Die Cannabinoid-Rezeptoraktivierung, die auf präsynaptischen GABAergen Bereichen exprimiert wird, senkt die Wahrscheinlichkeit der Neurotransmitterfreisetzung und enthemmt dadurch den antinozizeptiven Weg der deszendierenden schmerzhemmenden Bahn (Palazzo et al., 2010). Cannabinoide scheinen die Glutamatfreisetzung zu erhöhen (möglicherweise als Folge der Reduktion von GABA) und sind auf die Aktivierung von Glutamatrezeptoren angewiesen, um eine Schmerzhemmung zu bewirken (Palazzo et al., 2010). Endocannabinoide tragen bei der Verarbeitung akuter Schmerzzustände bei und sind an verschiedenen Stellen in nozizeptiven Bahnen bei chronischen Schmerzen erhöht, was ihre Rolle als endogene Analgetika hervorhebt (Alkatis et al., 2010; Guindon, Lai, Takacs, Bradshaw, & Hohmann, 2013; D. Sagar et al., 2009; D. R. Sagar, Burston, Woodhams, & Chapman, 2012).

#### 3.2.1.8. Therapieansätze

Die S1-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) für chronische Schmerzen sind nicht mehr gültig und werden aktuell überarbeitet (A. Becker et al., 2013). Die Therapie schließt eine Aufklärung über die Bedeutung psycho-sozialer Faktoren und aktive Bewältigungsstrategien ein sowie das Erstellen eines individuellen Behandlungsplans unter Einbezug von Patientenzielen bezogen auf Schmerzlinderung (30% Verbesserung), Steigerung der Lebensqualität, Erhalt der Funktion, Stimmung, private, berufliche und soziale Einbeziehung sowie Reduktion des Analgetikakonsums (A. Becker et al., 2013). Eine strukturierte Patientenführung mit regelmäßigen Terminen und Beurteilungen, um eine Verschlimmerung der Beeinträchtigungen zu vermeiden, ist sinnvoll (A. Becker et al., 2013). Medikamentös soll anhand der WHO-Empfehlungen eine möglichst einfache orale Schmerztherapie mit einem festgelegten Zeit- und 3-Stufenschema (Stufe 1: Nicht-Opioidanalgetika, Stufe 2: Niedrigpotente Opioidanalgetika + Nicht-Opioidanalgetika, Stufe 3: Hochpotente Opioidanalgetika + Nicht-Opioidanalgetika), einer individuellen Dosierung und kontrollierten Dosisanpassung, Ko-Analgetika und Nebenwirkungsprophylaxe erfolgen (World Health Organization, 2018). Eine Behandlung mit Antikonvulsiva und Antidepressiva, aber auch Psychotherapie, Selbsthilfegruppen, Entspannungsmethoden, physikalische Therapien und Stressbewältigungsverfahren werden zusätzlich empfohlen (A. Becker et al., 2013). Eine mögliche Therapie mit Cannabisarznei wird nicht beschrieben.

Für die Therapie neuropathischer Schmerzen gibt es neue S2k-Leitlinien, welche Antikonvulsiva (Gabapentin/ Pregabalin), tri- und tetrazyklische Antidepressiva und Duloxetin (SSNRI) als pharmakologische Erstlinientherapie empfehlen (Schlereth, 2019). Als 2. Wahl können Lidocain-5 %- und Capsaicin-8 %-Pflaster eingesetzt werden (Schlereth, 2019). Medikamente der dritten Wahl sind Opioide (Schlereth, 2019). Eine Kombinationstherapie kann den Vorteil bringen, dass die Einzeldosen verringert werden können und synergistische Wirkungen möglich sind (Schlereth, 2019). Bei Versagen anderer Schmerztherapien kann in Einzelfällen eine Behandlung mit Cannabinoiden als Off-label-Therapie im Zuge eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts herangezogen werden (Schlereth, 2019). Psychotherapeutische Behandlungsansätze und eine multimodale Schmerztherapie stellen wichtige Therapieoptionen dar (Schlereth, 2019).

Aktuell gibt es keine interdisziplinäre evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie, die Cannabisarznei als Erstlinientherapie bei chronischen Schmerzen vorschlägt (Häuser & Petzke, 2019). Das Positionspapier der European Pain Federation (EFIC) rät zu einer Drittlinientherapie von Cannabisarznei nur bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen (Häuser, Finn, & Kalso, 2018). Bei anderen chronischen Schmerzsyndromen kann ein individueller Therapieversuch nach Versagen etablierter Therapieoptionen erwogen werden (Häuser et al., 2018). Aufgrund der besseren Datenlage und Dosierbarkeit sollte bevorzugt cannabisbasierte Rezeptur- und Fertigarzneimittel verwendet werden (Häuser et al., 2018).

## **4. Fragestellungen**

Die hier vorliegende Arbeit wird sich mit den Fragestellungen „Wie wirksam ist Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen?“ und „Wie verträglich und sicher ist Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen?“ befassen.

## **5. Methoden**

### **5.1. Konzeption und Reviewprozess**

Zur Erstellung dieses systematischen Reviews wurden die Cochrane-Standards (Higgins & Green, 2011) festgelegt und angewandt. Aufgrund der bei der Literaturrecherche gefundenen enormen Anzahl an Publikationen, wurde ein „top-down“-Analyseansatz eingesetzt, bei dem zunächst auf systematische Reviews und Metaanalysen infolge der höheren Evidenz – entsprechend der Einteilung nach den „Levels of Evidence“ des „Oxford Centre of Evidence-based Medicine“ (OCEBM, 2011) (siehe 9. Anhang A3) – zurückgegriffen wird. Durch Einhaltung vordefinierter Standards, Methodik und evidenzbasierter Bewertung aller inkludierten

Studien konnte eine gewichtete Datensynthese und -auswertung ermöglicht werden (Hoch, Friemel, & Schneider, 2019).

## **5.2. Fragestellung**

Die klinischen Fragen wurden im PICO-Design formuliert und mit allen beteiligten Experten abgestimmt. Das PICO-Design (Sackett, Straus, Richardson, Rosenberg, & Haynes, 2000) beinhaltet:

„**Patient**“: Welche Patientengruppe?

„**Intervention**“: Welche Interventionen?

„**Comparison**“: Welche Kontrollbedingung? Verschiedene Medikation? Placebo?

„**Outcome**“: Welche Outcomes? Ergebniskriterien in dieser Arbeit:

- 50% Schmerzreduktion
- 30% Schmerzreduktion
- andere sekundäre Outcomes

## **5.3. Systematische Literaturrecherche**

Um alle relevanten publizierten Studien der letzten zehn Jahre zu identifizieren, wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt, die sich an den Cochrane-Standards (Higgins & Green, 2011) orientierte. Dafür wurden die globalen Oberbegriffe „Cannabis“ und „Marihuana“ in unterschiedlichen Schreibvarianten verwendet. Aufgrund enormer Suchergebnisse wurde eine „top-down“-Analyse angewandt, wobei vorrangig systematische Reviews und Metaanalysen zur Datengewinnung genutzt wurden. Die Eignung der Arbeiten erfolgte von mindestens zwei Reviewern durch Bewertung der Abstracts und Sortierung nach ihrem Inhalt. Dabei wurde ein aktuelles systematisches Review mit Metaanalyse von Whiting et al. (2015) entdeckt, dessen methodisches Vorgehen sehr überzeugend und vergleichbar zu dem hier angewandten war. Im Juli 2016 erfolgte mit den Suchstrings von Whiting et al. (2015) eine Aktualisierungsrecherche, um neuere RCTs und systematische Reviews (seit 2014 publiziert) zu ermitteln.

## **5.4. Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden eingeschlossen, welche qualitative oder quantitative Daten zu der im Voraus festgelegten Fragestellung lieferten. Eingeschlossen wurden nur publizierte Arbeiten, die von 2005-2016/17 veröffentlicht wurden und vor allem die positiven oder negativen Effekte von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzpatienten untersuchten. Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass die Studie in deutscher oder englischer Form vorlag.

Exkludiert wurden narrative Übersichtsarbeiten ohne systematische Literaturanalyse, systematische Reviews mit minderwertiger Methodik bzw. Qualität, Studien, die vorrangig andere Substanzen untersuchten, Tier- und Genetik-Studien sowie Meinungen von Experten und Positionspapiere.

## 5.5. Datenbanken

Damit möglichst alle veröffentlichten Studien erfasst werden konnten, wurde eine systematische Literaturrecherche in folgenden vier Datenbanken durchgeführt:

*PsycINFO* ist die Datenbank der „American Psychological Association“ und enthält über 2.450 Titel über Psychologie, Medizin, Psychiatrie, Bildung, Soziale Arbeit, Recht und Kriminologie (Chapman, 2009).

*Medline* ist die Zeitschriften-Datenbank für Biomedizin und Gesundheit der „National Library of Medicine“ und enthält mehr als 5.600 weltweit veröffentlichte wissenschaftliche Zeitschriften. Die Datenbank zeichnet sich durch eine umfassendere Journalauswahl aus, obwohl sie nur eine Teilmenge von *PubMed* ist (U.S. National Library of Medicine, 2017).

*PubMed* bietet mit mehr als 14 Millionen Referenzen zu Medizin und verwandten Forschungsgebieten einen Zugriff auf *Medline*. Es ist gratis und öffentlich zugänglich.(U.S. National Library of Medicine, 2017).

*Embase* ist eine Datenbank für Biomedizin und Pharmakologie mit dem Fokus auf Europa. Zusätzlich zu den in *PubMed* gelisteten Referenzen beinhaltet *Embase* 1.800 weitere Zeitschriften (Chapman, 2009).

Zusätzlich konnten Arbeiten durch Handsuche, De-novo-Recherchen oder Vorschlägen des Studien- und Expertenteams gefunden werden.

## 5.6. Suchstrings und Protokollierungen

Anhand der vordefinierten Fragestellung wurden Suchstrings, orientierend an den medizinischen MeSH-Schlagworten („Medical subject headings“) (U.S. National Library of Medicine, 2017), abgeleitet und formuliert. Damit die Arbeit transparent und replizierbar ist, wurde der komplette Recherchevorgang in zuvor angefertigte Rechercheprotokollen nach PRISMA (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009) (siehe 9. Anhang A1) dokumentiert und die Referenzen der Literatursuchläufe in EndNote™-Datenbanken (EndNote X8, Clarivate Analytics) gespeichert.

Die globale, systematische Literaturrecherche mit den Oberbegriffen „Cannabis“ und „Marihuana“ in unterschiedlichen Schreibvarianten wurde im Februar 2016 durchgeführt und im Mai 2016 erneuert. Gesamt wurden 469 systematische Reviews und Metaanalysen in den vier Datenbanken gefunden, die sich nach dem Ausschluss von Dubletten auf 264 minimierte. Für die medizinische Anwendung von Cannabinoiden wurde ergänzend zur Globalrecherche eine Update-Recherche anhand der Suchstrings von Whiting et al. (2015) durchgeführt. Im Juli 2016 erfolgte die Update-Literaturrecherche, welche insgesamt 417 systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und randomisiert-kontrollierte klinische Studien in den vier Datenbanken lieferte, die nach dem Recherchezeitraum (bis 2014) von Whiting et al. (2015) erschienen sind.

**Rechercheprotokoll 1:**

Thema: Globalrecherche Cannabis/Marihuana

Suchzeitraum: 2006–2016

Datum der Recherche: Februar 2016

Methodiker: Johannes Kabisch (Forschungsgruppe Cannabinoide)

Literaturdatenbanken: Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo

Limitationen: englisch, deutsch, human, systematisches Review, Metaanalyse

Suchbegriffe		
1	Cannabis OR cannabinoid* OR hemp OR hanf (ti, ab)	
2	Mariuana OR Marihuana OR Marijuana (ti, ab)	
3	1 OR 2	
Treffer	Pubmed	133
	Embase	100
	Medline	123
	PsycInfo	113

**Tabelle 2:** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Globalrecherche Cannabis/Marihuana

**Rechercheprotokoll 2:**

Thema: Update Medizinische Cannabinoide (nach Whiting et al. (2015))

Suchzeitraum: 2014–2016

Datum der Recherche: 18.07.2016

Methodiker: Johannes Kabisch (Forschungsgruppe Cannabinoide)

Literaturdatenbanken: Pubmed, Embase, Medline, PsycInfo

Limitationen: englisch, deutsch, human, gemäß Suchstring von Whiting et al. (2015)

Suchbegriffe		
1	Medical marihuana OR medical marijuana OR medical mariuana OR medical cannabis OR pharmaceutical marihuana OR pharmaceutical marijuana OR pharmaceutical mariuana OR pharmaceutical cannabis (ti, ab)	
Treffer	Pubmed	104
	Embase	161
	Medline	60
	PsycInfo	92

**Tabelle 3:** Suchbegriffe und Treffer in den Datenbanken zum Thema Update Medizinische Cannabinoide

### 5.7. Selektionsprozess

Für alle Rechercheergebnisse wurde eine EndNote™-Datei angelegt. Nach Entfernung der Dubletten wurden mithilfe der Abstracts und Titel der Studien die Einschlusskriterien geprüft. Von den Publikationen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden die Volltexte über die vier Datenbanken, das Online-Netzwerk Research-Gate, Kontakt mit den Autoren und Kollaborationspartnern der Cannabis-Expertise „Cannabis: Potential und Risiken (CaPRis)“ herangezogen und geprüft. Studien, die inhaltlich und formal den Einschlusskriterien entsprachen, wurden in die Analyse inkludiert. Der komplette Selektionsprozess mitsamt ausgeschlossener Studien und deren Ausschlussgründen wurden in einem Flussdiagramm nach PRISMA (Moher et al., 2009) festgehalten (Musterformular „PRISMA-Flow-Charts“ siehe 9. Anhang A1). Der komplette Selektionsprozess erfolgte unabhängig voneinander durch mindestens zwei qualifizierte Reviewer. Eine Lösung für unterschiedliche Bewertungen brachte eine Diskussion oder Drittmeinung eines beteiligten Experten.

### 5.7. Bewertung der methodischen Studienqualität

Damit für die systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von Interventionsstudien die methodische Qualität ermittelt werden konnte, wurde ein von Whiting und Kollegen entwickeltes Bewertungskonzept verwendet, das primär die Bias-Risiken beachtet (Whiting et al., 2016). Die ROBIS-Liste basiert auf den Kriterien der Cochrane Collaboration (Higgins, Lasserson, Chandler, Tovey, & Churchill, 2016) in einem kompakteren Format (Musterformular „ROBIS-Checkliste“ siehe 9. Anhang A2). Dabei wird in drei Stufen die Relevanz und Qualität der Durchführung der Arbeit geprüft, aus dem sich das Bias-Risiko ableitet. Die erste Stufe „Übertragbarkeit bzw. Relevanz der systematischen Übersichtsarbeit“ ist optional und befasst sich mit der Eignung der Resultate des systematischen Reviews auf die entsprechende Fragestellung. „Identifikation von Verzerrungen – Bias-Risiko“ bildet die zweite Stufe und bewertet für die methodische Qualität des Reviews folgende Aspekte: Studieneignung,

Identifikation und Selektion der Studien, standardisierte Datensammlung und Studienbewertung, Synthese und Interpretation.

Unter Berücksichtigung der Beantwortung von den verschiedenen Fragen wird das Verzerrungsrisiko für die vier Domänen zusammenfassend als „gering“, „hoch“ oder „unklar“ eingestuft. In der letzten Stufe wird anhand von drei wesentlichen Fragen die Gesamtbeurteilung des Verzerrungsrisikos der systematischen Übersichtsarbeit bewertet. Die resultierende Gesamtbewertung des Bias-Risikos anhand der drei Leitfragen wird wiederum in die Stufen „hoch“, „niedrig“ oder „unklar“ eingeteilt.

## **5.8. Evidenzrating**

Das Evidenzrating der Studien wurde durch die aktuelle Fassung der „Levels of Evidence“ des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine durchgeführt (OCEBM, 2011). Mittels Studientyps wird die Aussagekraft der Resultate eingestuft (Tabelle der Evidenzgrade (OCEBM, 2011) siehe 9. Anhang A3). Dabei wird Bezug auf die Aussagen zu Prognose, Diagnose, Behandlungsnutzen, Behandlungsschäden und Screening genommen. Eingeteilt wird von 1 bis 5, wobei Grad 1 die höchste Evidenz (systematisches Review von RCTs), Grad 5 die geringste Evidenz (Expertenmeinung) darstellt. Die dazwischen liegenden Stufen stellen eine Evidenz von gut bis moderat dar.

Bei den systematischen Übersichtsarbeiten wurde der Evidenzgrad nach dem vorrangig vorliegendem Studientyp der inkludierten Einzelstudien vergeben.

## **5.9. Evidenztabellen**

Es wurden Evidenztabellen erstellt, um detaillierte Informationen der analysierten Studien in der Arbeit zu bekommen. Dazu wurde eine neue Tabelle konstruiert, die an die Muster-Vorlage (Appendix K4) für systematische Reviews von NICE (2006) angepasst und im PICO-Format erweitert wurde. Folgende Daten wurden in die Evidenztabelle extrahiert: Autoren, Studientyp, Anzahl der inkludierten Studien, Gesamtstichprobenumfang, Alter, Geschlecht, Diagnose, Interventionen, Vergleichsgruppen, Ergebnisvariablen, Limitationen, Bewertung nach ROBIS (Whiting et al., 2016) und Evidenzgrad nach OCEBM (2011).

## **5.10. Datensynthese, Interpretation und Beantwortung der Fragestellung**

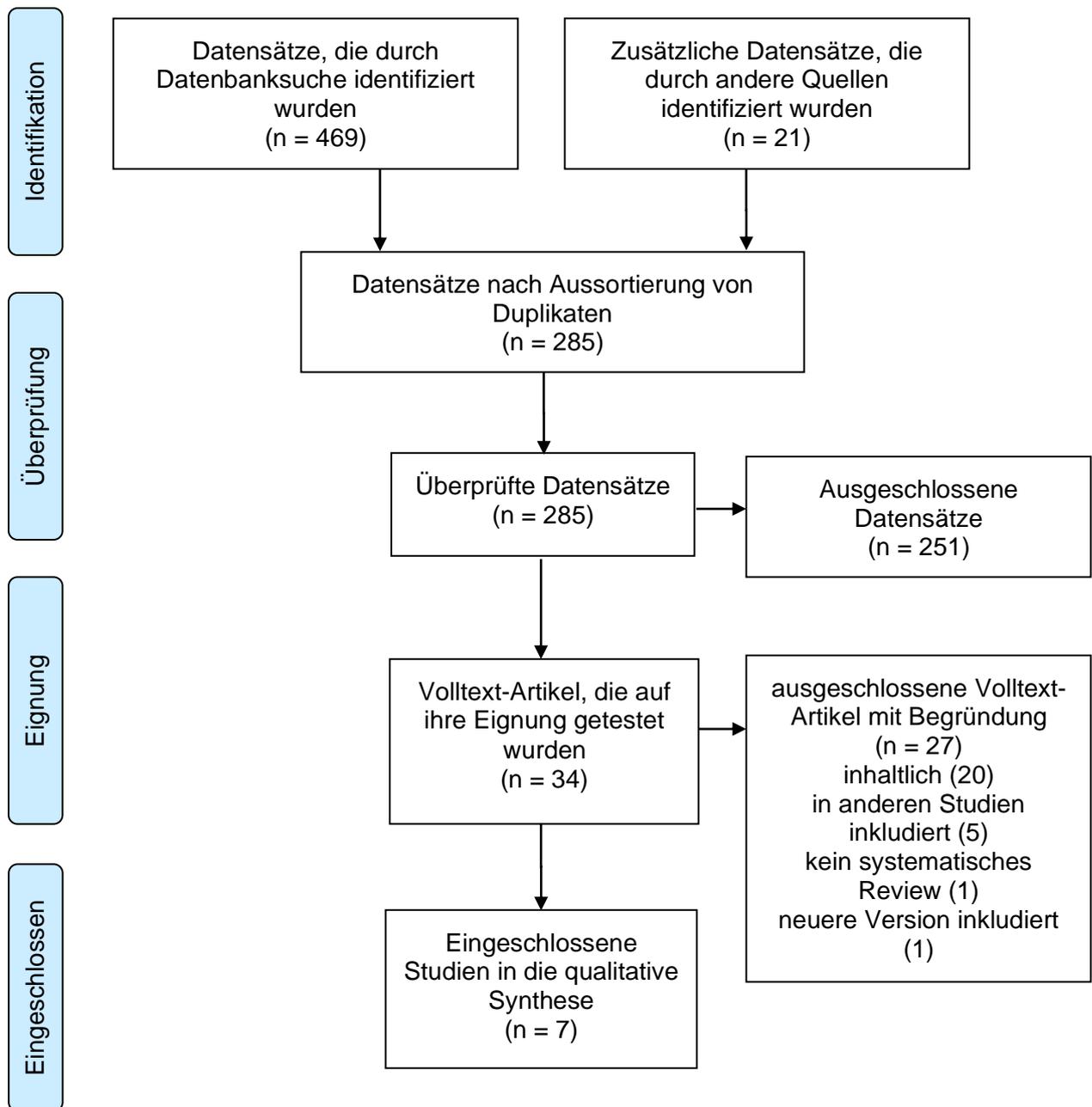
Eine qualitative Datensynthese wurde durchgeführt. Zuerst wurden die Evidenz und die numerischen Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien aufgeführt. Es folgte eine Aufführung der Anzahl inkludierter Studien und Probanden, gefundener und fehlender Wirkungen oder Widersprüche zwischen den verschiedenen Arbeiten. Studientypen, methodische oder anderweitige Einschränkungen wurden aufgezeigt. Alle Studienergebnisse wurden berichtet,

wobei potentielle Bias und Mängel in der klinischen Evidenz berücksichtigt wurden. Beim Vorliegen fehlender Daten oder heterogener Befunde wurden vorsichtigere Aussagen getroffen. Um die quantitativen Daten beurteilen zu können, wurde die Effektgröße anhand der Einteilung von Cohen (1977) verwendet. Dabei entspricht eine Effektgröße von  $d = 0,2$  einem schwachen Effekt,  $d = 0,5$  einem mittleren Effekt und  $d = 0,8$  einem großen Effekt.

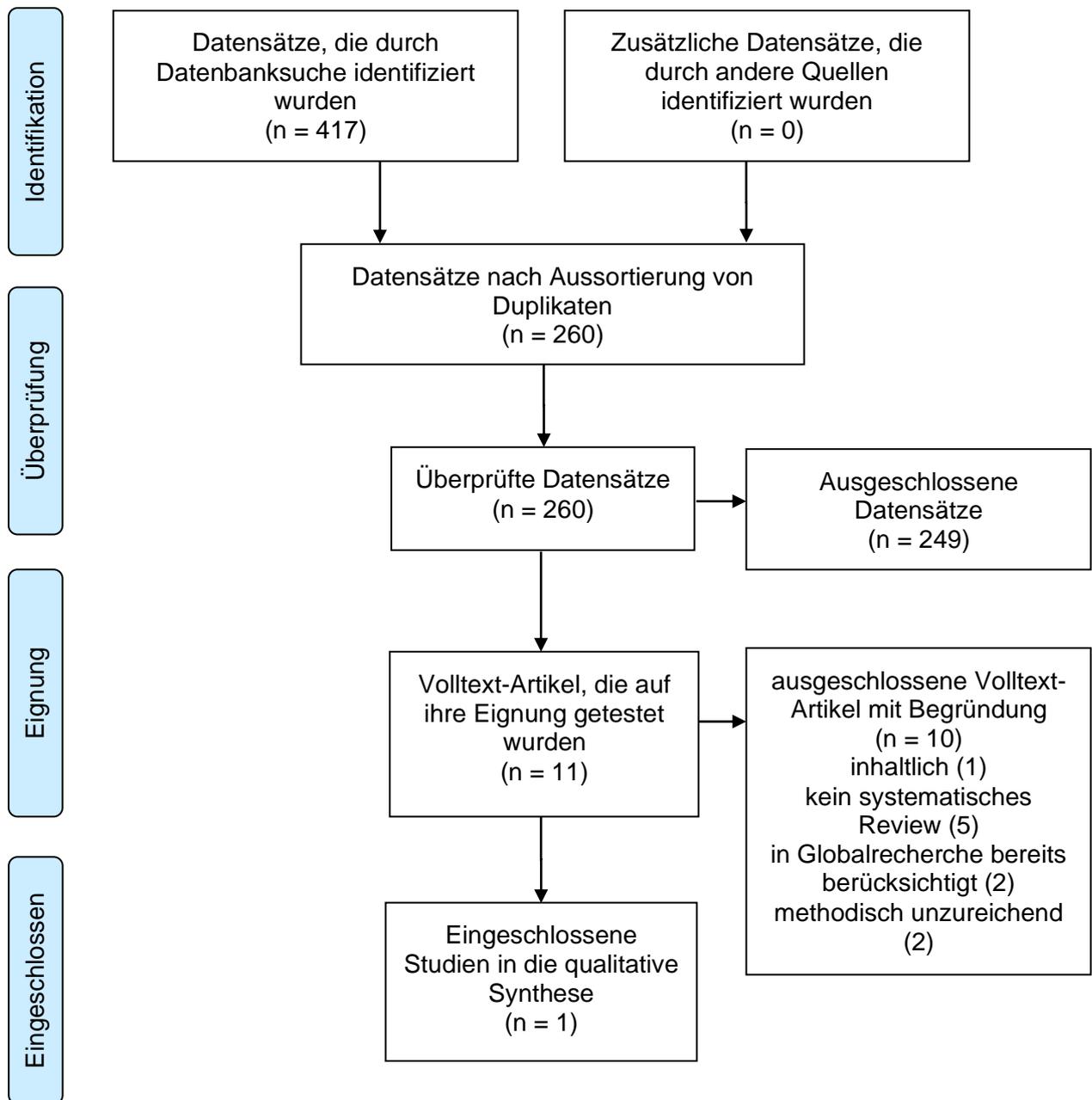
## 6. Ergebnisse

### 6.1. Wie wirksam ist Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen?

Durch eine globale, systematische Literaturrecherche in vier Datenbanken sowie Handsuche, De-novo-Recherche oder Vorschläge durch Mitglieder des Studien- und Expertenteams konnten insgesamt 490 Publikationen identifiziert werden (siehe Abbildung 5). Nach der Entfernung der Dubletten ( $n = 285$ ) und Ausschluss anhand der Überprüfung der Abstracts wurden 34 Publikationen einer Eignung durch Volltextprüfung unterzogen. Ausgeschlossen wurden 27 Studien aufgrund ihres Inhalts (20), ihrer Inklusion in anderen Studien (5), des Vorliegens keines systematischen Reviews (1) und einer Inklusion einer neueren Version (1). Bei der Update-Recherche konnten 417 Publikationen identifiziert werden (siehe Abbildung 6). Dubletten wurden entfernt ( $n = 260$ ) und die verbliebenen Studien anhand der Abstracts überprüft. Nach Ausschluss erfolgte die Überprüfung von elf Studien anhand der Volltexte. Fünf Publikationen waren kein systematisches Review, zwei wurden bereits in der Globalrecherche berücksichtigt, weitere zwei waren methodisch unzureichend und eine Publikation wurde aufgrund ihres Inhalts exkludiert (keine chronischen Schmerzen). Insgesamt lieferten die Global- und Update-Recherchen acht Studien, die in die qualitative Synthese inkludiert wurden. Folgende Publikationen wurden ausgeschlossen (siehe Tabelle 4), da es sich hierbei um keine systematischen Reviews handelte: Green & de-Vries (2010), Kahan et al. (2014), Jensen et al. (2015), Grotenhermen & Müller-Vahl (2012), Carter et al. (2011) und Robson (2014). Die Arbeit von Fitzcharles et al. (2015) lag in einer neueren Version (Fitzcharles, Baerwald, Ablin, & Häuser, 2016) vor. Die angewandte Methodik von Kowal et al. (2016) und Pittler & Ernst (2008) war für die qualitative Synthese unzureichend. Die Studie von Walitt et al. (2016) wurde exkludiert, da deren Daten in der Arbeit von Fitzcharles et al. (2016) enthalten waren. Vier weitere Arbeiten (Andrae et al., 2015; Boychuk, Goddard, Mauro, & Orellana, 2015; Finnerup et al., 2015; Lynch & Campbell, 2011) wurden ausgeschlossen, weil deren inkludierten RCTs in den umfangreicheren Übersichtsarbeiten von Petzke et al. (2016) und Whiting et al. (2015) beinhaltet sind.



**Abbildung 5:** PRISMA-Diagramm des Selektionsprozesses nach systematischen Reviews und Metaanalysen aus der Globalrecherche zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz“



**Abbildung 6:** PRISMA-Diagramm des Selektionsprozesses nach systematischen Reviews und RCTs aus der Aktualisierungsrecherche zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz“

<b>Studie</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Green 2010	kein systematisches Review
Kahan 2014	kein systematisches Review
Jensen 2015	kein systematisches Review
Grotenhermen 2012	kein systematisches Review
Carter 2011	kein systematisches Review
Robson 2014	Kein systematisches Review
ACR Fitzcharles 2015	neuere Version (Fitzcharles 2016)
Kowal 2016	schlechte Qualität
Pittler 2008	schlechte Qualität
Walitt 2016	Daten in Fitzcharles 2016 enthalten
Lynch 2011	alle RCTs in Petzke 2016 und Whiting 2015
Finnerup 2015	alle RCTs in Petzke 2016 und Whiting 2015
Andrae 2015	alle RCTs in Petzke 2016 und Whiting 2015
Boychuk 2015	alle RCTs in Petzke 2016 und Whiting 2015

**Tabelle 4:** Ausgeschlossene Studien zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz“ nach Volltextprüfung

**Tabelle 5:** Übersicht der eingeschlossenen Studien geordnet nach Evidenzgrad

\*Anzahl inkludierter Studien; \*\* Gesamtstichprobenumfang.

Autor	Studien- typ	n	Patienten	Interventionen	Vergleichsgruppe	Outcomes	Limitationen	Evidenz- grad	ROBIS
Whiting et al. (2015)	SR MA	n*=28 n**=2454	Neuropathie (n*=12) Krebs (n*=3) Neuropathie bei Diabetes (n*=3) Neuropathie bei HIV (n*=2) Fibromyalgie (n*=2) Multiple Sklerose (n*=1) rheumatoide Arthritis (n*=1) Chemotherapie (n*=1) zentraler Schmerz (n*=1) Muskuloskelettale Probleme (n*=1)	Nabiximols (n*=13) Nabilon (n*=5) Gerauchtes THC (n*=4) THC Mundspray (n*=3) Dronabinol (n*=2) Orales THC (n*=1) Vaporisiertes Cannabis (n*=1) Ajuvenic Acid Kapseln (n*=1)	Placebo (n*=27) Amitriptylin (n*=1)	Schmerzreduktion (> 30%), globale Verbesserungen, Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D)	Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n*=17) niedrig (n*=2), unklar (n*=9)	1	niedrig (4/4)
Petzke et al. (2016)	SR MA	n*=15 n**=1619	Neuropathische Schmerzsyndrome: - zentral neuropathisches Schmerzsyndrom (meist MS) (n*=4) - verschiedene periphere neuropathische Schmerzsyndrome (n*=3) - diabetische Polyneuropathie (n*=2) - nach Rückenmarksverletzung (n*=1) - nach Plexusschädigung (n*=1) - HIV-assoziiierter Neuropathie (n*=1) - nach Trauma/ Operation	Nabiximols (n*=10) Nabilon (n*=2) Dronabinol (n*=1) Medizinalhanf (n*=2)  Alle Studien, bis auf eine, erlaubten die Fortführung der Analgetika-Medikation (Opioide, Antikonvulsiva und Antidepressiva)	Placebo (n*=14) Dihydrocodein (n*=1)	Wirksamkeit (≥ 30%ige bzw. 50%ige Schmerzreduktion, durchschnittliche Schmerzintensität, globale Besserung, gesundheitsbezogene Lebensqualität), Verträglichkeit (Abbruchrate wegen Nebenwirkungen; zentral-nervöse und psychiatrische Nebenwirkungen),	Methodische Qualität nach Cochrane: gering (n*=2) mäßig (n*=13)  Risiko für Bias in inkludierten RCTs: hoch (n*=9)  Für die anderen Studien konnte das Risiko nicht	1	niedrig (4/4)

			(n*=1) - nach Chemotherapie(n*=1) - mit gemischten zentral-peripheren neuropathischen Schmerzsyndrom (n*=1)			Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen)	ausreichend eingeschätzt werden, da Teile der Methodik oft nicht ausreichend beschrieben waren.		
Fritzcharles et al. (2016)	SR	n*=4 n**=159	Fibromyalgie (n*=2) Rückenschmerzen (n*=1) Rheumatische Arthritis (n*=1) Arthrose (n*=0)	Nabilon (n*=3) Nabiximols (n*=1)	Placebo (n*=3) Amitriptylin (n*=1)	Wirksamkeit (mindestens 50% Schmerzreduktion, mindestens 30% Schmerzreduktion, starke oder sehr starke Verbesserung auf der Patient Global Impression of Change Skale), Verträglichkeit (Abbruchraten wegen Nebenwirkungen) und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen), Müdigkeit, Schlafstörungen, Angst, Depression, Einschränkungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität	Risiko für Bias (Cochrane) in inkludierten RCTs: hoch (n*=3) niedrig (n*=1)	1	niedrig (4/4)

Mücke et al. (2016)	SR MA	n*=2 n**=517	Krebs-renitenter Schmerz, Opioid-refraktärer Schmerz	Nabiximols (n*=2)	THC-Mundspray (n*=1) Placebo (n*=2)	Schmerzreduktion (> 30%)	Methodische Qualität nach Cochrane: hoch (n*=1) mäßig (n*=1)	1	niedrig (4/4)
Deshpande et al. (2015)	SR	n*=6 n**=226	Neuropathischer Schmerz (n*=5) - davon HIV-assoziierte Neuropathie (n*=2) - Posttraumatische Neuropathie (n*=1) - gemischt neuropathischer Schmerz (n*=2) Multiple Sklerose (n*=1)	Gerauchtes THC (n*=5) Vaporisiertes Cannabis (n*=1)	Placebo (n*=6)	Wirksamkeit (d.h. Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS) oder oder numerische Rating-Skala)	Studienqualität nach Jadad: hoch (n*=5) gering (n*=1)	1	niedrig (4/4)
Jawahar et al. (2013)	SR MA	n*=4 n**=589	Zentrale Schmerzen bei MS (n*=3) Gemischte Schmerzen bei MS (n*=1)	Nabiximols (n*=3) Dronabinol (n*=1)	Placebo (n*=4)	Wirksamkeit (d.h. Schmerzreduktion erfasst durch Visuelle Analog-Skalen (VAS), Patient's Global Impression of Change (PGIC), McGill Pain Questionnaire (MPQ), "Body-Pain" Subskala des Medical Outcome Study Short (SF-36) oder numerische Rating-Skala)	Evidenzklasse nach American Neurologic Association 1 (n*=2) 3 (n*=2)	1	niedrig (4/4)
Martín-Sánchez et al. (2009)	SR MA	n*=18 n**=809	chronischen Schmerzpatienten mit pathologischen oder traumatischen Hintergrund	THC/CBD (n*=8) THC (n*=11) CBD (n*=2)	Placebo (n*=18) Secobarbital (n*=1) Codein (n*=3)	Effektivität: "Schmerzintensität" anhand	Risiko für einen Bias (SIGN):	1	niedrig (4/4)

				<p>Pflanzenextrakt (n*=1)  NIB = synthetisches Stickstoff Analogon von THC (n*=2)  BPP = Benzo-pyranoperidin (THC Artverwandter) (n*=1)</p>		<p>numerischen analogen Skala;  Schaden: Anzahl der Nebenwirkungen, eingeteilt in anatomische und physiologische Systeme</p>	<p>hoch (n*=14)  niedrig (n*=2)  sehr gering (n*=2)    Qualität nach Jadad: sehr gut oder gut (n*=12)</p>		
Iskedjian et al. (2007)	SR MA	n*=7 n**=298	Multiple Sklerose bedingte Schmerzen oder vergleichbare neuropathische Schmerzen (n*=nicht berichtet)	<p>THC/CBD  Mundspray (n*=6)  Cannabidiol (n*=5)  Dronabinol (n*=3)</p>	Placebo (n*=7)	<p>Schmerzintensität anhand visuell analogen Skala (VAS) oder 11-Punkte-Skala, Häufigkeit von Nebenwirkungen</p>	<p>Qualität nach Jadad: gut (n*=7)</p>	1	unklar (2/4)

**Tabelle 6:** Systematische Übersichtsarbeiten und deren eingeschlossene Studien

	Whiting (2015)	Petzke (2016)	Fritzcharles (2016)	Mücke (2016)	Deshpande (2015)	Jawahar (2013)	Martín- Sánchez (2009)	Iskedjian (2007)
Abrams (2007)	X				X			
Berman (2004)	X	X					X	X
Blake (2006)	X		X				X	
Breuer (2007)						X		
Chitsaz (2009)						X		
Corey-Bloom (2012)					X			
Cree (2010)						X		
Ellis (2009)	X	X			X			
Falah (2012)						X		
Frank (2008)	X	X						
Houtchens (1997)						X		
Jochimsen (1978)							X	
Johnson (2010)	X			X				
Johnson (2005)							X	
Karst (2003)	X							X
Kalman (2002)						X		
Killestein (2002)							X	
Langford (2013) (NCT00391079)	X	X				X		
Lynch (2014)	X	X						
Narang (2008)	X							
NCT00755807						X		
NCT00710424 (GW Pharmaceuticals (2005))	X	X						
NCT01606202 (Berman (2007))	X	X						
NCT01606176 (GW Pharmaceuticals (2012))	X	X						X
Notcutt (2004)							X	

	Whiting (2015)	Petzke (2016)	Fritzcharles (2016)	Mücke (2016)	Deshpande (2015)	Jawahar (2013)	Martín- Sánchez (2009)	Iskedjian (2007)
Noyes (1975a)	x						x	
Noyes (1975b)							X	
Nurmikko (2007)	X	X					X	
Pinsger (2006)	X		X				X	
Portenoy (2012)	X			X				
Rog (2005)	X	X				X	X	X
Selvarajah (2010)	X	X				X		
Solaro (2007)						X		
Solaro (2009)						X		
Rossi (2009)						X		
Serpell (2014)	X	X						
Skrabek (2008)	X		X				X	
Staquet (1978a)							X	
Staquet (1978b)							X	
Svendsen (2004)	X	X				X	X	X
Toth (2012)		X						
Turcotte (2015)	X	X						
Wallace (2015)	X							
Wade (2003)						X	X	X
Wade (2004)							X	X
Ware (2010)	X	X	X					
Ware (2010)	X				X			
Wilsey (2008)	X				X			
Wilsey (2013)	X				X			
Wissel (2006)							X	

Das umfangreiche systematische Review mit Metaanalyse von Whiting et al. (2015) weist nach OCEBM (2011) Level 1 auf und hat nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein sehr geringes Risiko für einen Bias (niedrig 4/4). Diese Studie analysierte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabisarznei bei mehreren Indikationen. Insgesamt wurden 79 randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) mit 6462 Teilnehmern eingeschlossen. Zu chronischen Schmerzen wurden 28 RCTs (63 Berichte, 2454 Patienten) inkludiert. Diese Studien stammten überwiegend aus dem Vereinigten Königreich, den USA und Kanada und wurden im Zeitraum von 1975 bis April 2015 durchgeführt. Zwei Studien wiesen ein niedriges, neun Studien ein unklares und 17 Studien ein hohes Risiko für einen Bias auf. Anhand der GRADE Methode (Guyatt et al., 2008) wurden die eingeschlossenen Studien mit mäßiger Evidenz eingestuft.

Patienten mit zentralen, peripheren oder nicht spezifizierten neuropathischen Schmerzen (n = 12 Studien), neuropathischen Schmerzen bei Diabetes (n = 3 Studien), neuropathischen Schmerzen bei HIV (n = 2 Studien), Krebs (n = 3 Studien), Fibromyalgie (n = 2 Studien), Multiple Sklerose (n = 1 Studie), rheumatoide Arthritis (n = 1 Studie), Chemotherapie induzierten neuropathischen Schmerzen (n = 1 Studie), zentralen Schmerzen (nicht näher spezifiziert) (n = 1 Studie) und muskuloskelettalen Problemen (n = 1 Studie) wurden eingeschlossen. Therapiert wurde mit Nabiximols (n = 13 Studien), Nabilon (n = 5 Studien), gerauchtem THC (n = 4 Studien), THC als Mundspray (n = 3 Studien), oralem THC (n = 1 Studie), Dronabinol (n = 2 Studien), vaporisiertem Cannabis (n = 1) und Ajuvenic Acid Kapseln (n = 1 Studie). In den Studien variierte die Dauer der Medikation zwischen 2 und 15 Wochen. Eine Studie verglich Nabilon mit Amitriptylin, alle anderen Studien kontrollierten mit Placebo. Eine weitere Studie verabreichte Nabilon mit Gabapentin und testete gegenüber einem Placebo und Gabapentin. Untersucht wurde die „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%“ auf der numerischen Ratingskala oder visuellen Analogskala, der „Brief Pain Inventory (BPI)“ oder die „Neuropathic Pain Scale“ oder die patientenrelevante gesundheitsbezogene Lebensqualität, die z.B. mit dem EQ-5D erfasst wird.

Die Metaanalyse wurde mit nur acht Studien durchgeführt, von denen sich zwei mit chronischen Schmerzen bei Krebs und sechs mit chronischen Schmerzen bei Neuropathie befassten. Sieben der Studien verglichen Nabiximols mit Placebos und eine Studie (Abrams et al., 2007) gerauchtes THC mit einem Placebo. Eine der inkludierten Studien über Neuropathie wurde nicht publiziert (NCT00710424, n.v.). Es wurde von keinen Ergebnissen zu „Schmerzreduktion um mindestens 50%“ berichtet. Statistisch knapp nicht signifikant gaben mehr Patienten unter Cannabiskonsum als in der Placebogruppe eine Schmerzreduktion von >30% an [37% gegenüber 31%; Odds Ratio (OR) = 1,41 (95% KI: 0,99-2,00); 8 Studien] (P. F. Whiting et al., 2015). In drei der Einzelstudien war die >30% Schmerzreduktion jedoch statistisch signifikant (Abrams et al., 2007; Johnson et al., 2010; Serpell et al. 2014). Unter Nabiximols wurde über

eine größere durchschnittliche Schmerzreduktion auf der Numerischen Rating Skala (NRS; 0-10 Skala) [gewichtete durchschnittliche Differenz: -0,46 (95% KI: -0,80-(-0,11)); 6 Studien], auf der "Neuropathic Pain Scale" [gewichtete durchschnittliche Differenz: -3,89 (95% KI: -7,32-(-0,47)); 5 Studien] und über einen allgemeinen Eindruck einer Verbesserung [OR = 2,08 (95% KI: 1,21-3,59); 6 Studien] berichtet. Verbesserungen im „Brief Pain Inventory (BPI) (Kurzversion)" [Severity Composite Index: -0,17 (95% KI: -0,5-0,16); 3 Studien] ergaben keine statistische Signifikanz. Keinen Unterschied erzielte Nabiximols im Vergleich zu Placebos in der durchschnittlichen Verbesserung der Lebensqualität [EQ-5D Messung; gewichtete durchschnittliche Differenz: -0,01 (95% KI: -0,05-0,02); 3 Studien] (P. F. Whiting et al., 2015). Abrams und Kollegen (2007) führten eine Studie mit 55 Erwachsenen durch, die an einer schmerzhaften HIV-assozierten sensorischen Neuropathie litten. Über fünf Tage wurden Cannabis-Zigaretten (3,56% THC) bzw. Placebo-Zigaretten dreimal täglich zu festgelegten Zeiten geraucht. In der Interventionsgruppe ergab sich eine Schmerzreduktion (VAS) von 34% [Mediane Reduktion; Interquartilsabstand (IQR) = -71, -16] verglichen mit 17% in der Placebogruppe (IQR = -29, 8; p = 0,03; Differenz 18%; Mann-Whitney Test). Über eine Schmerzreduktion von >30% berichteten 52% der Cannabisraucher und 24% der Placeborraucher (Differenz 28%, 95% KI: 2-54%; p = 0,04). Whiting et al. (2015) stuften diese Studie mit einem hohen Risiko für einen Bias ein.

Das systematische Review mit Metaanalyse von Petzke et al. (2016) „Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen" weist nach OCEBM Level 1 auf und hat nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein sehr geringes Risiko für einen Bias (niedrig 4/4). Inkludiert wurden 15 RCTs mit insgesamt 1619 Studienteilnehmern. Zwei Studien hatten eine geringe (Selvarajah et al., 2010; M. A. Ware, Wang, et al., 2010) und 13 Studien eine mäßige methodische Qualität nach dem Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins & Green, 2011). Neun Studien wiesen mindestens ein hohes Risiko eines Verzerrungsfehlers auf. Acht Studien stammten aus Europa, vier aus Nordamerika und drei aus mehreren Kontinenten. Neun Studien wurden von Herstellern eines Cannabisproduktes und sechs Studien von öffentlichen Trägern finanziert.

Erwachsene mit zentralen neuropathischen Schmerzen (z.B. nach Schlaganfall, MS), komplexem regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) Typ II, Human-immunodeficiency-virus (HIV)-assoziierter peripherer Neuropathie, schmerzhafter diabetischen Polyneuropathie, Polyneuropathie anderer Ätiologie (z.B. toxisch durch Alkohol, Zytostatika), Phantomschmerz, postherpetischer Neuralgie, postoperativen oder traumatischen neuropathischen Schmerzen (peripherer Nervenschaden; Plexus-Schädigung), Rückenmarksverletzung oder Trigeminalneuralgie wurden inkludiert. Patienten mit erwiesenen psychischen Störungen (inklusive Substanzmissbrauch) und Epilepsie wurden in den meisten Studien ausgeschlossen.

Mit Nabiximols (n = 10 Studien, Maximaldosis zwischen 32,5/ 30-130/ 120 mg/ Tag), Nabilon (n = 2 Studien, zweimal zwischen 1-5 mg/ Tag), Medizinalhanf (n = 2 Studien, Konzentrationen lagen zwischen 4-9,4 %) und Dronabinol (n = 1 Studie, einmal zwischen 2,5-10 mg/ Tag) wurde therapiert. Die Studiendauer betrug in sieben Studien < 4 Wochen, in sechs Studien 4-12 Wochen und in zwei Studien 12-24 Wochen. Mit Ausnahme einer Studie war die weitere Einnahme einer bestehenden Therapie mit Analgetika (z.B. mit Opioiden, Antikonvulsiva und Antidepressiva) erlaubt. Die Studien unterschieden bezüglich des Einschusses von Patienten mit Vorerfahrungen mit Cannabispräparaten. Bis auf eine Studie, die mit Dihydrocodein (240 mg/ Tag) verglichen, wurden alle mit Placebo verglichen. Die Variablen „Schmerzreduktion um mindestens 50% bzw. 30%“, „durchschnittliche Schmerzintensität“, „allgemeine Besserung“ (Zahl der Patienten, die eine globale starke oder sehr starke Besserung angeben) und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EuroQoL-5D, Gesamtgesundheitszustand, visuelle Analogskala (VAS), EuroQoL-5D-Score; SF-36; Pain Disability Index) wurden zur Untersuchung der Wirksamkeit von Cannabisarznei verwendet. Durch die Variablen „Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen“ und „Anzahl der Patienten mit zentralnervösen Nebenwirkungen“ [erfasst nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA); <https://www.meddra.org/>] sowie „Anzahl der Patienten mit psychiatrischen Nebenwirkungen“ (erfasst nach MedDRA) wurde die Verträglichkeit von Cannabinoiden erfasst. Die Sicherheit von Cannabinoiden wurde anhand der „Anzahl der Patienten mit (schwerwiegenden) Nebenwirkungen inklusive Anzahl verstorbener Patienten“ bewertet. Die Autoren setzten den Grenzwert für einen relevanten Nutzen bzw. Schaden analog internationaler Standards (Moore, Barden, Derry & McQuay, 2008) durch eine „number needed to treat in order to benefit one person“ (NNTB) bzw. „number needed to treat for additional harm“ (NNTH) < 10 fest. Die Einteilung der Effektstärken (SMD) erfolgte nach Cohen (0,0-0,2: nicht substantiell; 0,2-0,5: gering; 0,5-0,8: mäßig; < 0,8: stark).

In sechs Studien mit 737 Patienten ergaben sich für die Häufigkeit einer > 50% Schmerzreduktion keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabisarzneimitteln und Placebos [absolute Risikodifferenz (RD): 0,05 (95% KI: -0,00-0,11), p = 0,07, I<sup>2</sup> = 44%]. Cannabisarznei war Placebos in der Häufigkeit einer > 30% Schmerzreduktion mit einer RD von 0,10 (95% KI: 0,03-0,16; p = 0,004; neun Studien mit 1346 Teilnehmern) bei einer „number needed to treat for additional benefit“ (NNTB) von 14 (95% KI: 8-45), in der Reduktion der Schmerzintensität mit einer SMD von -0,10 (95% KI: -0,20-(- 0,00); p = 0,05; 13 Studien mit 1565 Teilnehmern) und in der Häufigkeit einer starken oder sehr starken globalen Verbesserung mit einer RD von 0,09 (95% KI: 0,01-0,17; p = 0,02; sieben Studien mit 1092 Teilnehmern; NNTB: 15; 95% KI: 8-58) statistisch signifikant überlegen, wenn sich auch nach den vordefinierten Kriterien kein klinisch relevanter zusätzlicher Nutzen durch Cannabisarznei fand (NNTB über dem Grenzwert und SMD im „nicht substantiellen Bereich). In zehn Studien

mit 1344 Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Cannabisarznei und Placebo für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [SMD: 0,04 (95% KI: -0,10-0,19),  $p = 0,58$ ,  $I^2 = 58\%$ ].

In der Subgruppenanalyse nach einzelnen neuropathischen Schmerzsyndromen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ergebnisvariablen einer  $> 50\%$  und  $> 30\%$  Schmerzreduktion, jedoch ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die „deutliche globale Besserung“ ( $p = 0,03$ ), „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ( $p = 0,02$ ), zentralnervöse Nebenwirkungen ( $p < 0,0001$ ) und psychiatrische Nebenwirkungen ( $p = 0,002$ ). Nur beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarksverletzung konnte eine statistisch signifikante „deutliche globale Verbesserung des Allgemeinbefindens“ gefunden werden. Nur bei der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie kam es zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ mit Nabiximols, wobei in dieser Studie nur 18 Patienten untersucht wurden (M.E. Lynch, P. Cesar-Rittenberg, & A.G. Hohmann, 2014).

Eine Subgruppenanalyse, die synthetische und teilsynthetische Cannabinoiden sowie Medizinalhanf miteinander verglichen, wurde auch durchgeführt. In der  $> 50\%$  Schmerzreduktion (eine Studie, 26 Teilnehmer;  $p = 0,12$ ) und in der durchschnittlichen Reduktion der Schmerzintensität (zwei Studien, 68 Teilnehmer; SMD: 0,73 (-1,58-0,12),  $p = 0,09$ ,  $I^2 = 63\%$ ) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen THC/ CBD und dem Placebo gefunden werden. In der  $> 30\%$  Schmerzreduktion (eine Studie, 26 Teilnehmer;  $p = 0,006$ ) und in der Verbesserung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (eine Studie, 42 Teilnehmer;  $p < 0,0001$ ) war THC/ CBD dem Placebo statistisch signifikant überlegen. Keines der drei Cannabisarzneimittel war dem Placebo in der durchschnittlichen Schmerzreduktion statistisch signifikant überlegen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie von Frank et al. (2008) erhielten 96 Erwachsene mit chronischen neuropathischen Schmerzen im Crossover-Design für jeweils sechs Wochen Dihydrocodein mit einer maximalen täglichen Dosis von 240 mg. Anschließend folgten eine zweiwöchige Auswaschphase und weitere sechs Wochen Behandlung mit Nabilon bei einer maximalen täglichen Dosis von 2 mg. Petzke und Kollegen (2016) fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nabilon und Dihydrocodein in der  $> 30\%$  bzw.  $> 50\%$  Schmerzreduktion (beide  $p = 1,0$ ), in der Minderung der durchschnittlichen Schmerzintensität ( $p = 0,79$ ) und der Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen ( $p = 0,21$ ).

In der Subgruppenanalyse nach öffentlicher bzw. industriell (pharmazeutische Firma) gesponserter Forschung ergab sich, dass vier von 15 der von Petzke und Kollegen (2016) inkludierten Studien öffentlich finanziell unterstützt wurden. Bei zwei dieser Studien wurde die Medikation von einem industriellen Partner gestellt und elf Studien wurden durch die Industrie gesponsert. Für die ausschließlich industriell unterstützten Studien fand sich ein geringer,

statistisch signifikanter Wirkeffekt, in denen auch die Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen signifikant höher waren.

Das systematische Review von Fitzcharles et al. (2016) beschäftigte sich mit der Effektivität, Toleranz und Sicherheit von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzpatienten mit rheumatischen Erkrankungen (Fibromyalgie, Rückenschmerzen, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis) [Evidenzgrad: 1 (OCEBM), sehr niedriges Risiko für einen Bias (niedrig 4/4; ROBIS) (Whiting et al., 2016)]. Gesucht wurde in den elektronischen Datenbanken bis einschließlich 30. April 2015. Eingeschlossen wurden vier randomisiert-kontrollierte Studien (159 Patienten), die im Zeitraum von 2006-2010 erschienen sind. Je eine Studie wurde im Vereinigten Königreich und Österreich und zwei Studien in Kanada durchgeführt. Fitzcharles und Kollegen (2016) bewerteten das Risiko für einen Bias bei einer Studie als gering (Ware et al., 2010) und bei drei Studien als hoch und schätzten für alle vier Studien die Evidenz als gering ein.

Erwachsene Patienten, bei denen ein chronischer muskuloskelettaler Schmerz im Zusammenhang mit Fibromyalgie-Syndrom, Arthrose, Rückenschmerz oder rheumatoider Arthritis auftrat, wurden inkludiert. In drei Studien waren Patienten mit chronischen Schmerzen, bei denen keine konventionelle Schmerztherapie erfolgreich war, ein Einschlusskriterium. Nabiximols (n = 1 Studie) (Tagesdosis: 1–6 Sprühstöße) und Nabilon (Tagesdosis: 0,25-1,0 mg) (n = 3 Studien) wurde eingesetzt. Die Medikationsdauer erfolgte zwischen zwei bis fünf Wochen. In drei Studien durfte die bestehende Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID), Prednisolon, „Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs“ (DMARD) und Opioiden fortgeführt werden. Eine Studie machte dazu keine Angaben. Mit Placebo (n = 3 Studien) und Amitriptylin (Tagesdosis: 10 oder 20 mg) (n = 1 Studie) wurde therapiert. Auf Grundlage der „Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)“ Dworkin et al. (2005) wurden „mindestens 50% Schmerzreduktion“ (substantielle Wirksamkeit), „starke oder sehr starke Verbesserung auf der Patient Global Impression of Change Skale (PGIC)“, Verträglichkeit (Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen) und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen) als primäre Ergebnisvariablen definiert. „Mindestens 30% Schmerzreduktion“ (moderate Wirksamkeit), Müdigkeit, Schlafstörungen, Angst, Depression, Einschränkungen und gesundheits-bezogene Lebensqualität wurden u.a. als sekundäre Ergebnisvariablen verwendet.

Zu den primären Ergebnisvariablen „mindestens 50% Schmerzreduktion“ oder „starke oder sehr starke Verbesserung auf der Patient Global Impression of Change Skale“ machte keine der Studien eine Aussage. Daher konnte aus den gegebenen Daten über „substantielle Wirksamkeit“ oder „moderate Veränderungen“ der chronischen Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen keine Aussage getroffen werden. Die inkludierten Studien zeigten in mindestens

einer gesuchten sekundären Ergebnisvariablen einen positiven Effekt durch Cannabisarznei als adjuvante Therapie, jedoch war die Überlegenheit nicht durchgehend vorhanden und drei Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko (Fitzcharles et al., 2016). Aufgrund der kleinen Anzahl der Teilnehmer und der verschiedenen Krankheitsbilder führten Fitzcharles et al. (2016) nur eine qualitative und keine quantitative Datenanalyse durch. Fitzcharles und Kollegen konnten in ihrer Literaturrecherche keine Studien zur Osteoarthritis finden.

In der Placebo-kontrollierten Studie von Skrabek et al. (2008) konnte bei Fibromyalgie Patienten in der Verbesserung von Schmerz, Angst und gesundheitsbezogener Lebensqualität eine signifikante Überlegenheit von Nabilon gegenüber dem Placebo festgestellt werden, nicht jedoch bei Müdigkeit und Depression. In der Re-Analyse von Fitzcharles und Kollegen (2016) ergab sich aber für diese Messgrößen keine statistische Signifikanz.

Ware und Kollegen (2010) berichteten bei Patienten mit Fibromyalgie über einen signifikanten positiven Effekt von Nabilon auf den Schlaf im Vergleich zu Amitriptylin. Kein Unterschied ergab sich für Schmerz, Lebensqualität und Profile of Mood States (POMS).

In der randomisiert-kontrollierten Crossover-Studie von Pinsger et al. (2006) kam man zu dem Ergebnis, dass Nabilon verglichen mit dem Placebo den aktuellen Schmerz bei Rückenschmerzpatienten signifikant reduzierte, sich jedoch weder die Lebensqualität noch der durchschnittliche Schmerz über einen vierwöchigen Zeitraum hinweg steigerte.

Blake et al. (2006) berichteten über statistisch signifikante Verbesserungen für Bewegungsschmerzen, Ruheschmerzen und über eine Steigerung der Schlafqualität, auf dem DAS 28 („28-Joint Disease Activity Score“) und bei den SF-MPQ („Short-Form McGill Pain Questionnaire“) für aktuellen Schmerz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter einer Behandlung mit Nabiximols. Keine Effekte ergaben sich bei der Morgensteifigkeit.

Das systematische Review von Mücke et al. (2016) „Cannabinoide in der palliativen Versorgung“ weist nach OCEBM (2011) Level 1 auf und wird nach ROBIS (Whiting et al., 2016) mit einem sehr geringen Risiko für einen Bias (niedrig 4/4) bewertet. Eingeschlossen wurden neun RCTs mit 1561 Patienten. Nach den Cochrane-Kriterien (Higgins & Green, 2011) konnten die Ergebnisse für die Studien mit Tumorerkrankungen auf dem Niveau des mittleren Evidenzgrades eingestuft werden.

Erwachsene Patienten (58 bis 66 Jahre alt) mit einer fortgeschrittenen oder endgradigen Krankheit (z.B. Tumorerkrankung (n = 5, 758 Teilnehmer), Demenz (n = 1, 15 Teilnehmer) oder HIV/„acquired immune deficiency syndrome“ (AIDS) (n = 3, 251 Teilnehmer) wurden eingeschlossen. Nabiximols (Sativex) (n = 2 Studien) oder Dronabinol (n = 1) wurde mit Placebo (n = 2 Studien) kontrolliert. Gesucht wurde nach „Schmerzreduktion um 30% oder mehr“ auf einer numerischen Rating Skala, Verträglichkeit (Zahl der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen haben sowie Schwindel, psychiatrische

Erkrankungen und kognitive Störungen) und Sicherheit (Zahl schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen). Ergebnisvariablen, wie z.B. Körpergewicht, Appetit, Übelkeit/ Erbrechen, Lebensqualität wurden auch betrachtet.

Die Multicenter-Parallelgruppen-Studie von Johnson et al. (2010) verabreichte für zwei Wochen oromukosale Sprays mit unterschiedlichen Inhaltsstoffen. Eine Gruppe hat Sprays mit THC/CBD-Extrakt [Nabiximols, mittlere Anzahl an verwendeten Sprühstößen täglich 9,26 (Standardabweichung (SD): 5,53)], eine Gruppe Sprays mit THC-Extrakt [Dronabinol, mittlere Anzahl an verwendeten Sprühstößen täglich 8,47 (SD: 5,46)] und eine Gruppe Placebo-Sprays [mittlere Anzahl an verwendeten Sprühstößen täglich 10,88 (SD: 5,81)] erhalten. Die mittlere „Schmerz-Numerical Rating Skala“ (NRS) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung durch THC/ CBD verglichen mit dem Placebo (-1,37 gegenüber -0,69), nicht aber signifikant für THC. Für doppelt so viele Patienten ergab sich eine Schmerzreduktion von > 30% (NRS) für THC/ CBD verglichen mit dem Placebo [23 (43%) gegenüber zwölf (21%) Patienten]. Die Odds Ratio für den Vergleich THC/ CBD und Placebo war 2,81 (95% KI: 1,22-6,50;  $p = 0,006$ ), und zwischen THC und Placebo 1,10 (95% KI: 0,44-2,73;  $p = 0,28$ ). Die > 30% Schmerzreduktion von THC im Vergleich zu dem Placebo war ähnlich [12 (23%) vs. 12 (21%)] und zeigte damit keinen Unterschied.

In der Multicenter-Studie (84 Zentren in Nordamerika, Europa, Lateinamerika und Südafrika) verglichen Portenoy et al. (2012) über fünf Wochen hinweg im Parallelgruppen-Design Nabiximols in drei verschiedenen Dosierungen [geringe Dosis (1-4 Sprühstöße / Tag), mittlere Dosis (6-10 Sprühstöße / Tag) und hohe Dosis (11-16 Sprühstöße/ Tag)] mit einem Placebo. Im Vergleich zu dem Placebo (insgesamt  $p = 0,59$ ) war die Ansprechrate für eine Schmerzreduktion von 30% unter der Einnahme von Nabiximols nicht signifikant. Für das Ansprechen auf den durchschnittlichen täglichen Schmerz ergab sich im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,035$ ) insgesamt ein signifikanter Unterschied zugunsten des Nabiximols, vor allem für die geringe ( $p = 0,008$ ) und mittlere Dosis ( $p = 0,039$ ). Außerdem konnte für die geringe Dosis Nabiximols eine Verbesserung für den mittleren durchschnittlichen Schmerz ( $p = 0,006$ ) beobachtet werden.

Mücke und Kollegen (2016) kamen zu dem Ergebnis, dass Cannabisarznei bei Tumorpatienten [118 von 387 Patienten (30,5%)] dem Placebo [34 von 150 Patienten (22,7%)] in der > 30% Schmerzreduktion [Risikodifferenz (RD): 0,07 (95% KI: -0,01-0,16);  $p = 0,07$ ] statistisch nicht signifikant überlegen war, sich aber ein statistischer Trend für einen Therapievorteil von Cannabisarznei andeute. Mücke et al. (2016) waren der Meinung, dass ein individueller Heilversuch mit Cannabisarznei bei Tumorpatienten, bei denen die Opioid-Therapie keine ausreichende Schmerzlinderung erzielte, indiziert sein kann.

Das systematische Review von Deshpande et al. (2015) weist nach OCEBM (2011) Level 1 auf und hat nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein sehr geringes Risiko für einen Bias (niedrig 4/4). Diese Studie befasste sich mit der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen von Medizinalhanf bei Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. Gefunden wurden 6 RCTs, wovon fünf Studien eine hohe methodische Qualität (mindestens 3 von 5 Punkten) nach der Jadad-Skala (Jadad et al., 1996) aufwiesen. Corey-Bloom und Kollegen (2012) wurden dabei als methodisch niedrig eingestuft. Eine Studie (Ware et al., 2010) wurde in Kanada mit einer Finanzierung vom „Canadian Institutes of Health Research“ durchgeführt, fünf weitere Studien in den USA, die vom „Centre for Medical Cannabis Research“ finanziert wurden.

226 Patienten im Alter zwischen 45 und 50 Jahren mit nicht-krebsbedingten chronischen Schmerzen, darunter HIV-assoziierte Neuropathie (n = 2), posttraumatische Neuropathie (n = 1), gemischte neuropathische Schmerzen (n = 2) und Schmerzen bei Multipler Sklerose (spastische und neuropathische Schmerzen gemischt) (n = 1), wurden inkludiert. Therapiert wurde mit einer täglichen Dosis zwischen 1,875 mg und 34 mg delta-9-THC (fünf Studien mit Zigaretten, eine Studie mit einem Vaporisator) für maximal fünf Tage. Eine ergänzende Therapie mit Opioiden, Antikonvulsiva oder Antidepressiva war möglich. Kontrolliert wurde mit Placebo. Die Schmerzminderung wurde durch Visuelle Analog-Skalen (VAS), Patient's Global Impression of Change (PGIC) (Melzack, 1975), die „Body-Pain“ Subskala des Medical Outcome Study Short (SF-36) (J. E. Ware & Maruish, 1999) und die numerische Rating- Skala (NRS) erfasst.

Über eine „Schmerzreduktion um mindestens 50% wurde nicht berichtet. Dennoch zeigten alle sechs eingeschlossenen Einzelstudien Verbesserungen in zumindest einer schmerzbezogenen Ergebnisvariablen.

In der Studie von Abrams und Kollegen (2007) rauchten 55 Patienten mit HIV-assoziiertes sensorischer Neuropathie über fünf Tage dreimal täglich Cannabis-Zigaretten (3,56% THC) bzw. Placebo-Zigaretten. Über eine > 30% Schmerzreduktion berichteten 52% der Cannabisraucher und 24% der Placeborraucher [Differenz 28% (95% KI: 2-54%, p = 0,04)].

In der Studie von Ellis und Kollegen (2009) erhielten 34 Patienten mit HIV-assoziiertes Neuropathie über fünf Tage viermal täglich THC- bzw. Placebo-Zigaretten (1-8% THC). Die Cannabiskonsumenten gaben eine größere Schmerzreduktion im Vergleich zum Placebo an [Mediane Differenz der Schmerzintensität von 3,3 Punkten anhand der DDS („Descriptor Differential Scale“), Effektstärke = 0,60; p = 0,016]. Der Anteil an Patienten mit einer > 30% Schmerzreduktion war 0,46 (95% KI: 0,28-0,65) für Cannabis und 0,18 (0,03-0,32) für das Placebo (p = 0,043) bei einer „Number needed to treat“ (NNT) von 3,5 (95% KI: 1,9-20,8).

Corey-Bloom und Kollegen (2012) verabreichten an 37 Patienten mit Multipler Sklerose einmal täglich über drei Tage Cannabis-Zigaretten (4% THC) bzw. Placebo-Zigaretten. Es zeigte sich, dass, verglichen mit dem Placebo, unter Cannabis eine Schmerzreduktion von 5,28 Punkten

(95% KI: 2,48-10,01,  $p = 0,008$ ) auf der Visuellen Analogskala (VAS) angegeben wurde. Jedoch war das Schmerzmaß dieser Patienten zu Beginn der Therapie gering (Kontrollgruppe: 14,51, 95% KI: 9,16-21,75; Interventionsgruppe: 16,61, 95% KI: 10,79-24,93).

In der Studie von Ware und Kollegen (2010) rauchten 23 Patienten mit posttraumatischer oder postoperativer Neuropathie über fünf Tage dreimal täglich verschiedene THC-Konzentrationen (0%, 2,5 %, 6% oder 9,4% THC). Sie gaben eine tägliche Schmerzintensität anhand einer numerischen 11-Punkte Skala an, deren Durchschnitt für 9,4% THC- gegenüber 0% THC-Konsumenten statistisch nicht signifikant geringer war [5,4 vs. 6,1; Unterschied = 0,7 (95% KI: 0,02-1,4);  $p = 0,023$ ].

Wilsey und Kollegen (2013) berichteten über eine > 30% Schmerzreduktion bei 26% der Patienten mit neuropathischen Schmerzen unter Placebo (95% KI: 15-42%) verglichen mit 57% unter der geringen Cannabisdosierung von 1,29% THC (95% KI: 41-71%) und 61% unter der mittleren Cannabisdosierung von 3,53% THC (95% KI: 45-75%). Die Differenz zwischen dem Placebo und der geringen Dosis bzw. mittleren Dosis war statistisch signifikant ( $p = 0,0069$  bzw.  $p = 0,0023$ ). Zwischen den zwei Cannabis-Dosierungen ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,7$ ), was darauf hindeutete, dass die analgetische Wirkung bei der höheren THC-Konzentration (3,53%) im Vergleich zur niedrigeren (1,29%) einen Ceiling-Effekt aufwies und es somit trotz Dosissteigerung (3,53% THC) zu keiner Zunahme der analgetischen Wirkung kam. Deshpande und Kollegen (2015) schlussfolgerten, dass vor allem sehr niedrigdosiertes Cannabis (< 34 mg THC-Gehalt/ Tag) wirkungsvoll war und eine Steigerung der Dosis keine zusätzliche Wirkung brachte.

Verglichen mit dem Placebo zeigten Wilsey und Kollegen (2008) eine statistisch signifikante Schmerzminderung bei Menschen mit neuropathischen Schmerzen von 0,0035 Punkten pro Minute auf der VAS Schmerzintensitäts-Skala unter 3,5% und 7% Cannabis (95% KI: -0,0063-(-0,0007);  $p = 0,016$ ). Außerdem konnte man beobachten, dass der analgetische Effekt von Cannabis mit kumulativer Dosis stieg und ein bis zwei Stunden nach der letzten Dosis wieder fiel ( $p < 0,0001$ ). Eine Schmerzreduktion anhand der VAS Skala zugunsten des Cannabis konnte auch gezeigt werden (3,5% oder 7% gegenüber Placebo = 0,12, 95% KI: 0,064-0,18;  $p < 0,01$ ).

Das systematische Review von Jawahar et al. (2013) „A Systematic Review of Pharmacological Pain Management in Multiple Sclerosis“ weist nach OCEBM (2011) Level 1 auf und hat nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein sehr geringes Risiko eines Bias (niedrig 4/4). Diese Studie befasste sich mit der pharmakologischen Therapie von Schmerz bei MS-Patienten. Insgesamt wurden 15 Studien eingeschlossen, von denen sich vier mit Cannabisarzneimitteln befassten. Zwei randomisiert-kontrollierte Studien wurden mit Evidenzgrad 1 (Rog, Nurmikko, Friede & Young, 2005; Wade et al.; 2004) und zwei Studien mit Evidenzgrad 3 bewertet (Langford et al.,

2013; Svendsen et al., 2004). Die Studie von Langford und Kollegen (2013) wurde erst wenige Monate nach der Literaturrecherche durch Jawahar und Kollegen (2013) veröffentlicht. Die methodische Qualität wurde nach Cochrane-Kriterien (Higgins & Green, 2011) bewertet und die Evidenz nach der „American Academy of Neurology“ (French & Gronseth, 2008).

Patienten mit Multipler Sklerose erhielten Nabiximols (n = 3 Studien) oder Dronabinol (n = 1 Studie) ergänzend zu ihrer Dauerschmerzmedikation. Kontrolliert wurde mit Placebo. Die Schmerzminderung wurde durch Visuelle Analog-Skalen (VAS), Patient's Global Impression of Change (PGIC), McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1975), die "Body-Pain" Subskala des Medical Outcome Study Short (SF-36) (J. E. Ware & Maruish, 1999) und die numerische Rating-Skala (NRS) erfasst.

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Ergebnisse zu „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%“.

Rog und Kollegen (2005) verglichen bei 66 Patienten mit MS-bedingten zentralen Schmerzzuständen über fünf Wochen Nabiximols mit einem Placebo als adjuvante analgetische Medikation. Maximal waren 48 Sprühstöße in 24 Stunden (= 129,6 mg THC/ 120 mg CBD) erlaubt. Nabiximols war dem Placebo Spray in der durchschnittlichen Verbesserung auf der 11-stufigen Schmerzskala (NRS) mit -2,73 (Standardabweichung: 1,9) im Vergleich zu -1,41 (Standardabweichung: 1,7) überlegen [Cohen's d: -0,61; 95% KI: -1,10-(-0,12)].

Langford et al. (2013) verabreichten über 14 Wochen hinweg entweder Nabiximols oder ein Placebo mit einer maximalen Dosis von zwölf Sprühstößen pro Tag an 339 Patienten mit MS-bedingter Neuropathie. Diese Studie berichtete ebenfalls über signifikante Schmerzminderung durch Nabiximols im Vergleich zum Placebo, wenn auch mit einer kleinen Effektstärke (Cohen's d: -0,13).

In der Studie von Wade et al. (2004) erhielten 160 Patienten mit MS-bedingter Spastizität, Spasmen, Blasenbeschwerden, Tremor und/oder nicht-muskuloskelettalem Schmerz an drei verschiedenen klinischen Zentren im Vereinigten Königreich für sechs Wochen entweder Nabiximols mit einer täglichen Dosis von 2,5-120 mg oder ein Placebo. Dabei ergab sich keine signifikante Schmerzverbesserung unter Cannabisarznei (Cohen's d: 0,93; 95% KI: 0,60-1,26).

In einer weiteren Studie wurde über einen Zeitraum von 15-21 Tagen Dronabinol bis zu einer Dosierung von maximal 5 mg zweimal täglich mit einem Placebo an 24 Patienten mit Multipler Sklerose und zentralen Schmerzen verglichen (Svendsen et al., 2004). Hierbei zeigte sich verglichen mit Placebo auf der Schmerzskala eine signifikante Schmerzminderung durch die Therapie mit Dronabinol (Cohen's d: -0,6).

Die Metaanalyse von Jawahar et al. (2013) über die drei Studien zu Nabiximols mit insgesamt 565 Studienteilnehmer zeigte eine gepoolte Effektstärke von 0,08 (95% KI: -0,74-0,89) und somit insgesamt eine geringe, nicht signifikante Effektstärke in der Schmerzreduktion von MS-Patienten.

Das systematische Review von Martín-Sánchez et al. (2009) „Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain“ weist nach OCEBM (2011) Level 1 auf und hat nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein sehr geringes Risiko für einen Bias (niedrig 4/4). Diese Studie befasste sich mit der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen von Cannabis bei chronischen Schmerzpatienten mit pathologischem oder traumatischem Hintergrund. Eingeschlossen wurden insgesamt 18 randomisiert kontrollierte Studien mit 809 Patienten. Davon hatten nach der Jadad-Skala (Jadad et al., 1996) zwölf Studien eine sehr gute oder gute Qualität. Nach dem Evidenzlevel von SIGN (Harbour & Miller, 2001) wiesen 14 Studien ein hohes Risiko, zwei Studien ein niedriges Risiko und zwei Studien ein sehr geringes Risiko für einen Bias auf. Nur acht der 18 eingeschlossenen Studien hatten einen Interventions- und Vergleichsarm, während die restlichen Studien mehrere Interventionsarme mit verschiedenen Cannabispräparaten oder Dosierungen besaßen. Außerdem hatten vier Studien einen zusätzlichen Interventionsarm mit Analgetika (Codein oder Secobarbital), der jedoch nicht in die Analyse eingeflossen ist. Für eine quantitative Analyse wurden nur sieben Studien (Noyes, Brunk, Baram, et al., 1975; Noyes, Brunk, Avery, et al., 1975; Rog et al., 2005; Staquet et al., 1978; Wade et al., 2004; Wissel et al., 2006) eingeschlossen.

Chronische Schmerzpatienten mit pathologischem oder traumatischem Ursprung (z.B. Krebs, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, „chronic upper motor neuron syndrome“, weitere Krankheiten) wurden inkludiert. THC, CBD, THC/ CBD, Extrakte der ganzen Pflanze oder des Wirkstoffs und synthetische Derivate von THC (Dronabinol, Nabilon, Benzopyranoperidine, synthetisches Nitrogen Analogon von THC) wurden verwendet. Die Dauer der Anwendung variierte zwischen einem Tag und sechs Wochen. Verglichen wurde mit Placebo. Durch Visuelle Analog-Skalen (VAS) wurde die „Verbesserung der Schmerzintensität“ beschrieben. Um unerwünschte Nebenwirkungen der Cannabisarzneimittel erfassen zu können, wurden in den Bereichen „zentrales Nervensystem“ und „gastrointestinales System“ Odds Ratios und „number needed to harm“ (NNH) berechnet.

Über eine „Schmerzreduktion um mindestens 50% oder 30%“ berichtete keine der inkludierten Studien.

Die Untersuchung von Staquet, Gantt und Machin (1978) beinhaltete zwei Studien. An drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielten 26 bzw. 15 Krebspatienten für jeweils einen Tag 4 mg synthetisches Nitrogen Analogon von THC (= NIB), 50 mg Codein und ein Placebo bzw. 4 mg synthetisches Nitrogen Analogon von THC, 50 mg Secobarbital und ein Placebo. Martín-Sánchez et al. (2009) berichteten über eine Minderung der Schmerzstärke anhand einer numerischen analogen Skala zugunsten des NIB mit einer standardisierten mittleren Differenz (SMD) von -0,72 [95% KI: -1,26-(-0,17)] bzw. -1,18 [-1,97-(-0,40)].

In den beiden Studien von Noyes et al. (1975) wurden zehn bzw. 34 Patienten mit Tumorschmerzen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils für einen Tag 5 mg THC, 10 mg

THC, 15 mg THC, 20 mg THC und ein Placebo bzw. 10 mg THC, 20 mg THC, 60 mg Codein, 120 mg Codein und ein Placebo in Kapselform verabreicht. Unter der Therapie von THC ergab sich eine Schmerzreduktion mit einer SMD von -1,16 [95% KI: -2,13-(-0,20)] bzw. -0,49 [95% KI: -0,97-(-0,01)] im Vergleich zum Placebo.

Für die Studie von Wade et al. (2004), in der 160 MS-Patienten im Parallelgruppendesign über sechs Wochen Nabiximols mit einer täglichen Dosis von 2,5-120 mg oder ein Placebo erhielten, ergab sich keine signifikante Schmerzreduktion in der Interventionsgruppe (SMD: -0,15; 95% KI: -0,95-0,65).

In der Studie von Rog et al. (2005) wurde an 66 Patienten mit MS-bedingten zentralen Schmerzzuständen im Parallelgruppendesign über fünf Wochen entweder Nabiximols (maximal 48 Sprühstöße in 24 Stunden) oder ein Placebo gegeben. Mit einer SMD von -0,45 (95% KI: -0,99-0,00) erzielte die Cannabisarznei verglichen mit dem Placebo keinen signifikanten Unterschied.

Die Crossover-Studie von Wissel und Kollegen (2006) verabreichte Nabilon (1 mg am Tag) oder ein Placebo an 13 Patienten mit Spastizität-bedingten Schmerzen über jeweils vier Wochen. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (SMD -0,45; 95% KI: -1,23-0,33). Insgesamt zeigt sich für die sieben Studien ein statistisch signifikanter Unterschied anhand einer visuellen analogen Skala (VAS) mit einer standardisierten mittleren Differenz (SMD) von -0,61 [95% KI: -0,84-(-0,37)] zugunsten der Intervention mit Cannabis. Alle Resultate gingen in die gleiche Richtung und eine statistische Heterogenität war nicht vorhanden ( $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,50$ ). Letztendlich konnte auf eine mäßige Wirksamkeit von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzpatienten geschlossen werden, wobei dieser Effekt durch mögliche ernsthafte Nebenwirkungen teilweise oder komplett aufgehoben werden könnte (Martín-Sánchez et al., 2009).

Das systematische Review von Iskedjian et al. (2007) „Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain“ weist nach OCEBM (2011) Level 1 auf und hat nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein unklares Risiko für einen Bias (unklar 2/4). Diese Studie befasste sich mit der Wirksamkeit von Cannabis bei Erwachsenen mit neuropathischen- und MS-bezogenen Schmerzen. Eingeschlossen wurden sechs veröffentlichte, randomisiert-kontrollierte Studien sowie eine unveröffentlichte, die vom Sponsor bereitgestellt wurde. Nach den Jadad-Kriterien (Jadad et al., 1996) wiesen alle Studien eine gute Qualität (3-5 Punkte) auf. Einige der Studien wurden im Crossover-Design mit mehreren Therapiearmen durchgeführt, weshalb die Anzahl der Beobachtungen nicht denen der Patienten entsprach. Von den eingeschlossenen 298 Patienten erhielten 222 eine Therapie mit Cannabisarzneimitteln und 76 mit einem Placebo.

Patienten mit neuropathischem Schmerz (n = 3) oder Schmerz bei Multipler Sklerose (n = 4) wurden inkludiert. Sativex (n = 6, 196 Teilnehmer), Cannabidiol (n = 5, 41 Teilnehmer) und Dronabinol (n = 3, 91 Teilnehmer) kamen zum Einsatz. Die Therapiedauer lag zwischen einer und sechs Wochen. Kontrolliert wurde mit Placebo oder weiteren Medikamenten. Durch eine Visuelle Analog-Skala (VAS) mit 11 Punkten (Skala: 0-10) wurde die „Verbesserung der Schmerzintensität“ beschrieben.

Berman et al. (2004) hatten eine Studie im Crossover-Design mit 48 Personen durchgeführt, die an zentralen neuropathischen Schmerzen durch Plexus Brachialis Avulsion litten. Verglichen wurden drei oromukosale Sprays für jeweils zwei Wochen ohne Auswaschphase. Ein Spray war Sativex (maximal 129,6 mg/ 120 mg THC/ CBD innerhalb 24 Stunden), ein Spray enthielt nur THC (maximal 129,6 mg THC innerhalb 24 Stunden) und ein Spray war ein Placebo. Die Standard 11-Punkte Ordinalskala für Schmerzintensität ergab verglichen mit dem Placebo kein klinisch signifikantes Ergebnis für die Behandlung mit Cannabis.

In der Studie von Rog et al. (2005) wurde an 66 Patienten mit MS-bedingten zentralen Schmerzzuständen über fünf Wochen entweder Sativex (maximal 48 Sprühstöße in 24 Stunden) oder ein Placebo als adjuvante analgetische Medikation gegeben. Sativex war dem Placebo-Spray in der mittleren Reduktion der Schmerzintensität überlegen [Sativex mittlere Änderung -2,7; 95% KI: -3,4-(-2,0); Placebo -1,4; 95% KI: -2,0-(-0,8); p = 0,005].

Wade et al. (2004) untersuchten an 160 Patienten mit MS über sechs Wochen Sativex (2,5-120 mg täglich) oder ein Placebo. Es ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis auf der visuellen analogen Skala (VAS) für die Schmerzreduktion.

In der Studie von Karst et al. (2003) nahmen 21 Erwachsene mit chronischen neuropathischen Schmerzen im Crossover-Design für sieben Tage CT-3 Kapseln (maximal acht Kapseln am Tag) bzw. ein Placebo ein mit einer Auswaschphase von einer Woche. Der mittlere Unterschied der visuellen analogen Schmerzskala (VAS) zeigte drei Stunden nach Einnahme der Substanz in der CT-3-Placebo-Sequenz einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Placebo-CT-3-Sequenz [Mittelwert (SD) -11,54 (14,16) vs. 9,86 (21,43); p = 0,02].

Svendsen et al. (2004) verabreichten im Crossover-Design Dronabinol (maximal 10 mg am Tag) bzw. ein Placebo an 24 Patienten mit Multipler Sklerose und zentralen Schmerzen. Die Studie erstreckte sich mit einer dazwischenliegenden dreiwöchigen Auswaschphase über einen Zeitraum von jeweils 15-21 Tagen. Unter Dronabinol war die mittlere spontane Schmerzintensität verglichen zum Placebo signifikant geringer [4,0 (25. bis 75. Perzentile 2,3 bis 6,0) vs. 5,0 (4,0 bis 6,4), p = 0,02], die mittlere Schmerzlinderung war signifikant höher [3,0 (0 bis 6,7) vs. 0 (0 bis 2,3), p = 0,035].

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Ergebnisse zu „Schmerzminderung um mindestens 50% oder 30%“. Letztendlich führten nach einer Analyse von Iskedjian und Kollegen (2007) alle verwendeten Cannabisarzneimittel zu einer signifikanten Reduktion von 1,5 Punkten auf der 11-

Punkte Skala und waren der Placebo-Medikation mit einer Differenz in der Effektstärke von 0,8 Punkten ( $p = 0,029$ ) überlegen. Durch das Sativex kam es zu einer Schmerzminderung von 1,7 +/- 0,7 Punkten ( $p = 0,018$ ), durch Cannabidiol zu 1,5 +/- 0,7 Punkten ( $p = 0,044$ ), durch Dronabinol zu 1,5 +/- 0,6 Punkten ( $p = 0,013$ ) und damit gesamt zu einer Schmerzminderung von 1,6 +/- 0,4 Punkten ( $p < 0,001$ ). Das Placebo machte eine Schmerzminderung von 0,8 Punkten ( $p = 0,023$ ), wobei zwei Studien (NCT01606176, n.v.; Wade et al., 2004) eine zusätzliche Schmerzmedikation erlaubten. Wenn man diese Studien von der Messung ausschließt, hatte das Placebo einen nicht signifikanten Effekt von 0,6 Punkten ( $p = 0,170$ ). Iskedjian und Kollegen (2007) legten fest, dass eine Schmerzminderung um zwei Punkte „klinisch relevant“ und eine Reduktion um 1,5 Punkte der „kleinste wahrnehmbare Unterschied im Schmerzempfinden“ sei. Anhand dessen konnte von einer „wahrnehmbaren“ Schmerzminderung unter Cannabisarznei-Gabe gesprochen werden. Bezog man die Schmerzminderung unter dem Placebo mit ein, ergab sich kein relevanter Effekt für Cannabisarzneimittel.

## **6.2. Wie gut verträglich und sicher ist Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen?**

Whiting et al. (2015) stellten in ihrer Metaanalyse mit neun eingeschlossenen Studien fest, dass Cannabisarznei [Nabiximols ( $n = 7$ ), Dronabinol ( $n = 1$ ) und Ajuvenic Acid ( $n = 1$ )] das Risiko für eine kurzzeitige unerwünschte Arzneimittelwirkung erhöhte (OR zwischen 1,9 und 27,18). Die Resultate waren in zwei der neun Studien nicht statistisch signifikant. Zu den Nebenwirkungen gehörten: Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, Müdigkeit, Somnolenz, Euphorie, Erbrechen, Desorientierung, Schläfrigkeit, Verwirrung, Verschlechterung des Gleichgewichtssinns und Halluzinationen.

Für unerwünschte Effekte bei Dronabinol wurde die Studie von Svendsen et al. (2004) analysiert. Patienten mit Multipler Sklerose und zentralen Schmerzen nahmen Dronabinol in Form von 2,5 mg Kapseln über einen Zeitraum von 15-21 Tagen bis zu einer Dosierung von maximal 5 mg (2 Kapseln) zweimal am Tag ein. 23 (96%) Patienten gaben unter Dronabinol Nebenwirkungen an und elf (46%) Patienten unter dem Placebo ( $p = 0,001$ , Mainland-Gart Test). Beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen betrafen das zentrale Nervensystem (Benommenheit, Kopfschmerzen und Müdigkeit) und das muskuloskelettale System (Myalgie und Muskelschwäche).

In einer weiteren Studie wurden Ajuvenic Acid Kapseln, eine synthetische Variante von THC-11-oicacid, im Crossover-Design an Patienten mit neuropathischen Schmerzen getestet (Karst et al., 2003). Über sieben Tage erhielt die Interventionsgruppe maximal 80 mg CT-3 täglich. Als Nebenwirkungen wurden Mundtrockenheit, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Benommenheit, Schwitzen und erhöhte Schmerzen angegeben. Nebenwirkungen wurden

signifikant mehr unter der CT-3 Therapie berichtet [Mittelwert (SD): -0,67 (0,50) für CT-3-Placebo-Sequenz im Vergleich zu 0,10 (0,74) für Placebo-CT-3-Sequenz;  $p = 0,02$ ].

Für die Analyse der Sicherheit von Nabiximols bei chronischen Schmerzpatienten wurden sieben Studien bewertet. Drei der Studien wurden nicht veröffentlicht (NCT00710424, n.v.; NCT01606176, n.v.; NCT01606202, n.v.). In den verbleibenden vier Studien bestand ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen in allen Interventionsgruppen verglichen zu den Placebo-Gruppen (OR zwischen 2,4 und 3,4), die Ergebnisse waren jedoch nur in zwei Studien statistisch signifikant (Portenoy et al., 2012; Serpell et al., 2014).

In der multizentrischen Parallelstudie von Portenoy und Kollegen (2012) wurde über fünf Wochen Nabiximols in einer von drei verschiedenen Dosierungen [geringe Dosis (1-4 Sprühstöße/ Tag), mittlere Dosis (6-10 Sprühstöße/ Tag) und hohe Dosis (11-16 Sprühstöße/ Tag)] oder ein Placebo an Tumorschmerz-Patienten verabreicht. Eine Therapie mit Nabiximols führte zu kognitiven Funktionsstörungen und zu signifikanten Ergebnissen für Übelkeit und Erbrechen verglichen zum Placebo (Differenz 7,57;  $p = 0,019$ ), vor allem bei Patienten mit der hohen Nabiximols-Dosis ( $p = 0,009$ ). Nebenwirkungen zeigten sich dosisabhängig. Die Einnahme der hohen Dosis an Nabiximols führte zu deutlich mehr Nebenwirkungen als die Einnahme des Placebos, die geringe und mittlere Dosis an Nabiximols führte zu einer leichten Steigerung der Nebenwirkungen verglichen mit dem Placebo. Die Studie konnte keinen analgetischen Effekt für die Therapie mit der hohen Nabiximols-Dosis beobachten und wurde außerdem nicht gut toleriert, sodass nur 66% der Probanden dieser Gruppe die Studie beendeten.

Serpell et al. (2014) führten eine Studie an Erwachsenen mit peripheren neuropathischen Schmerzen durch. Über 15 Wochen wurde Nabiximols mit einer täglichen maximalen Dosis von 24 Sprühstößen mit einem Placebo verglichen. Vermehrt wurden Störungen des Nervensystems, gastrointestinale Beschwerden, allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort angegeben. 20% der Interventionsgruppe und 7% der Placebogruppe beendeten die Studie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen frühzeitig.

Gemäß Petzke und Kollegen (2016) brachen die Patienten unter Cannabisarznei die Therapie mit einer „number needed to treat for additional harm“ (NNT<sub>H</sub>) von 19 (95% KI: 13-37) statistisch signifikant häufiger wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab [RD: 0,04 (95% KI: 0,01-0,07);  $p = 0,009$ ; 11 Studien mit 1574 Teilnehmern], was nach vordefinierten Kriterien keinen klinisch relevanten zusätzlichen Schaden durch Cannabisarznei ergab. Eine statistische Signifikanz fand sich für häufiger auftretende zentralnervöse Nebenwirkungen unter Cannabisarznei [RD: 0,38 (95% KI: 0,18-0,58);  $p = 0,0003$ ; neun Studien mit 1304 Teilnehmern; NNT<sub>H</sub>: 3 (95% KI: 2-4)] und für psychiatrische Nebenwirkungen [RD: 0,11 (95% KI: 0,06-0,16);  $p < 0,0001$ ; neun Studien mit 1304 Teilnehmern; NNT<sub>H</sub>: 8 (95% KI: 7-12)], welche nach

vordefinierten Kriterien einen zusätzlichen klinisch relevanten Schaden durch Cannabisarznei aufzeigten. Kein signifikanter Unterschied ergab sich für die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen [RD: 0,01 (95% KI: -0,01-0,03);  $p = 0,43$ ;  $I^2 = 0\%$ ; elf Studien mit 1568 Patienten]. Eine statistisch signifikant höhere Abbruchrate fand sich wegen Nebenwirkungen beim neuropathischen Schmerz als Folge einer Rückenmarksverletzung, diabetischer Polyneuropathie sowie gemischten peripheren und zentralen Schmerzsyndromen in der Subgruppenanalyse nach einzelnen neuropathischen Schmerzsyndromen. Eine statistisch signifikant größere Quote an psychiatrischen unerwünschten Wirkungen ergab sich bei allen Subgruppen, ausgenommen beim neuropathischen Schmerz als Folge einer Rückenmarksverletzung. Eine Subgruppenanalyse, die synthetische, teilsynthetische Cannabinoide und Medizinalhanf gegenüberstellte, zeigte, dass THC/ CBD verglichen mit einem Placebo mit einer statistisch signifikant höheren, durch Nebenwirkungen bedingten Abbruchrate assoziiert wurde. Eine solche Differenz galt jedoch nicht beim Einsatz von Nabilon und Medizinalhanf. Im Vergleich zu dem Placebo kam es unter THC/ CBD und Nabilon, nur nicht unter Medizinalhanf, zu einer statistisch signifikant erhöhten Anzahl an zentralnervösen unerwünschten Wirkungen. In den Studien zum Medizinalhanf wurde das Cannabis, das von einer nationalen Behörde geliefert wurde, mit einem standardisierten THC-Gehalt verwendet.

Die in die Übersichtsarbeit von Fitzcharles und Kollegen (2016) eingeschlossene Studie von Skrabek et al. (2008) berichtete, dass Nebenwirkungen vermehrt bei Patienten mit Nabilon-Therapie angegeben wurden [mittlere Differenz: 1,58;  $p > 0,02$  (nach zweiwöchiger Behandlung) und 1,54;  $p > 0,05$  (nach vierwöchiger Behandlung)]. Am häufigsten wurde über Benommenheit (sieben von 15 Patienten mit Nabilon-Therapie), Mundtrockenheit (5/15), Schwindel (4/15) und Ataxie (3/15) berichtet. In der Interventionsgruppe (20 Teilnehmer) gaben drei der fünf Studienabbrecher die bereits genannten Nebenwirkungen als den Grund ihrer Studienbeendigung an.

Ware et al. (2010) wiesen darauf hin, dass die Nebenwirkungen zumeist mild oder mäßig waren, aber gehäuft unter der Nabilon-Therapie vorkamen. Vermehrt wurde über Schwindel, Übelkeit und Mundtrockenheit geklagt. Drei der 32 Studienteilnehmer brachen die Studie ab, wobei einer aufgrund der bereits erwähnten Nebenwirkungen die Studie beendete.

Pinsger et al. (2006) kamen zu dem Ergebnis, dass Müdigkeit, Mundtrockenheit und Schwindel während der Therapie mit Nabilon öfters auftraten (Gruppenunterschied bei Schwindel:  $p = 0,039$ ). Nach der Therapie litten mehrere Patienten an Schlafstörungen. Innerhalb der gesamten Studie wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet: Bei einem Patienten ereignete sich ein Sturz durch die Wechselwirkungen von Nabilon und den durch individuell überdosierte Psychopharmaka (unzulässige Kombination!) hervorgerufenen Schwindel.

Blake et al. (2006) gaben an, dass die Nebenwirkungen für Sativex mild bis mäßig waren und zu keinem Studienabbruch führten. Folgende Nebenwirkungen wurden in der Interventionsgruppe angegeben: Schwindel 26%, Mundtrockenheit 13% und Benommenheit 10%.

Fitzcharles und Kollegen bewerteten Cannabisarznei während der Studiendauer insgesamt als gut toleriert und sicher. Das Risiko für kurzfristige unerwünschte Wirkungen war in allen Interventionsgruppen größer als in den Kontrollgruppen. Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit und Schläfrigkeit kamen gehäuft vor. Bis auf eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgrund von Medikamentenmissbrauch wurde über keine weiteren schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Die Toleranz und Sicherheit von längerfristig verabreichter Cannabisarznei wurde nicht untersucht.

In das Review von Mücke und Kollegen (2016) wurden für die Analyse der Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei bei Tumorpatienten mit chronischen Schmerzen insgesamt vier Studien (Brisbois et al., 2011; Johnson et al., 2010; Portenoy et al., 2012; Strasser et al., 2006) (825 Teilnehmer) eingeschlossen. Um die Verträglichkeit zu untersuchen, wurde das Vorkommen von Schwindel sowie psychiatrischen Krankheiten (z.B. Halluzinationen oder Psychosen) beobachtet. Dabei gab es keine signifikante Differenz zwischen Cannabisarznei und Placebos [RD: 0,03 (95% KI: -0,02-0,08);  $p = 0,23$  bzw. RD: -0,01 (95% KI: -0,04-0,03);  $p = 0,69$ ]. Hinsichtlich der Unverträglichkeit ergab sich keine Signifikanz für mehr Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen [RD: 1,15 (95% KI: 0,80-1,6);  $p = 0,46$ ;  $I^2 = 0$ ]. Signifikant mehr erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen zeigten sich im Bezug auf die Sicherheit der Therapie mit Cannabisarznei nicht [RD: 1,12 (95% KI: 0,88-1,46);  $p = 0,39$ ;  $I^2 = 0$ ].

Alle sechs Studien, die von Deshpande und Kollegen (2015) inkludiert wurden, berichteten über vermehrt auftretende Nebenwirkungen unter Cannabiskonsum, aber über keine schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Abrams und Kollegen (2007) gaben Angst ( $p = 0,04$ ), Sedierung ( $p < 0,001$ ), Desorientierung ( $p < 0,001$ ), Verwirrtheit ( $p < 0,001$ ) und Benommenheit ( $p < 0,001$ ) an.

Ellis und Kollegen (2009) wiesen auf Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Sedierung, vermehrten Schlaf, verminderten Speichelfluss und vermehrten Durst hin.

Corey-Bloom und Kollegen (2012) kamen zu dem Ergebnis, dass Cannabis im Vergleich zum Placebo zu einer Reduktion kognitiver Funktionen anhand des „Paced Auditory Serial Addition Testes“ (PAST) von 8,67 Punkten (95% KI: 4,10-14,31;  $p = 0,003$ ) führte. Patienten nahmen ein „high“-Gefühl wahr ( $p < 0,001$ ).

Ware und Kollegen (2010) berichteten über Kopfschmerzen, trockene Augen, ein brennendes Gefühl in neuropathischen Schmerzarealen, Schwindel, Benommenheit und Husten. Bei höheren Dosen (9,4% THC) traten die Nebenwirkungen häufiger auf.

Wilsey und Kollegen (2013) äußerten eine kognitive Verschlechterung unter Cannabis; vor allem für das Lernen und die Erinnerung konnte eine kleine bis mittlere Effektstärke beobachtet werden.

Wilsey und Kollegen (2008) zeigten, dass Patienten unter 7% Cannabis neurokognitive Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, Lernen, Erinnerung und psychomotorischer Reaktion aufwiesen, wohingegen 3,5% Cannabis nur das Lernen und Erinnern verschlechterte.

Deshpande und Kollegen (2015) bewerteten Cannabis insgesamt als gut toleriert, obwohl bei geringen Dosen und nur kurzer Anwendung neurokognitive Nebenwirkungen (Lern-, psychomotorische und Erinnerungsdefizite) aufgetreten sind. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Die vier Studien über Cannabisarznei im Review von Jawahar und Kollegen (2013) zeigten ähnliche Nebenwirkungen auf. Am häufigsten wurde Schwindelgefühl angegeben. Dies trat bei 20-58% der Patienten aus der Interventionsgruppe auf. Außerdem wurde über Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit und Kopfschmerzen berichtet.

In der Studie von Wade et al. (2004) gaben 26% der Erwachsenen in der Interventionsgruppe mit Nabiximols und 23% der Teilnehmer in der Placebogruppe an, dass durch das Mundspray eine Irritation an der Applikationsstelle verursacht wurde. Jawahar und Kollegen (2013) waren der Meinung, dass diese Nebenwirkung durch das Ethanol in beiden Mundspray-Produkten verursacht wurde. Die beiden späteren Studien mit Nabiximols (Langford et al., 2013; Rog et al., 2005) schienen eine verträglichere Rezeptur enthalten zu haben, denn über eine Irritation wurde von den Patienten nicht mehr berichtet.

Um zu sehen, welchen Effekt Cannabisarznei auf die Laune des Menschen hat, untersuchten Martín-Sánchez und Kollegen (2009) sechs Studien auf Euphorie und Dysphorie. Die Euphorie trat statistisch signifikant häufiger unter Cannabisarznei auf [OR: 4,11 (95% KI: 1,33-12,72);  $p = 0,01$ ] mit einer Heterogenität von  $I^2 = 0\%$  ( $p = 0,79$ ) und einer NNH von 8 (5-19). Für die Dysphorie ergab sich eine OR von 2,56 (95% KI: 0,66-9,92;  $p = 0,17$ ) ohne statistische Signifikanz. Bezüglich Wahrnehmungsänderungen wurden neun Studien bewertet, die Sehstörungen, visuelle Halluzinationen, Tinnitus, Desorientierung, Verwirrtheit und akute Psychosen aufgrund von Cannabisarznei genauer betrachteten. Sowohl für Sehstörungen, visuelle Halluzinationen [OR: 8,34 (95% KI: 4,63-15,03);  $p < 0,00001$ ] als auch Desorientierung und Verwirrtheit [OR: 3,24 (95% KI: 1,51-6,97);  $p = 0,003$ ] ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter der Cannabisarznei-Therapie. Bei Cannabisarzneimitteln traten

Wahrnehmungsstörungen mit einer statistischen Signifikanz insgesamt häufiger auf [OR: 4,51 (95% KI: 3,05-6,66);  $I^2 = 2,8\%$ ;  $p = 0,42$ ; NNH: 7 (6-9)]. Für Einschränkungen in motorischen Fähigkeiten wie Sprachstörungen, Ataxie, Muskelzuckungen und Taubheitsgefühl war das Risiko bei einer Intervention mit Cannabisarznei statistisch signifikant erhöht [OR: 3,93 (95% KI: 2,83-5,47);  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,68$ ; NNH: 5 (4-6)]. Hierfür wurden acht Studien analysiert. Alle Untergruppen erreichten hierbei statistisch signifikante Werte. Anhand von fünf Studien wurden kognitive Einschränkungen untersucht. Sowohl Gedächtnisstörungen [OR: 3,45 (95% KI: 1,19-9,98);  $p = 0,02$ ] als auch Störungen der Aufmerksamkeit und zusammenhängender Gedanken [OR: 5,12 (95% KI: 2,34-11,21);  $p < 0,0001$ ] traten bei Patienten unter Cannabisarznei-Therapie mit einem gehäuften Risiko bei einer gesamten OR von 4,46 [95% KI: 2,37-8,37;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,99$ ; NNH: 8 (6-12)] auf. Vermehrte Nebenwirkungen von Cannabis auf das gastrointestinale System (GIS) zeigten sich durch Übelkeit, Erbrechen, gesteigerten Appetit, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie und Durchfall.

Iskedjian und Kollegen (2007) schlossen die Studie von Rog et al. (2005), welche in der Therapie mit THC/ CBD vermehrt Schwindel beobachtete [53% unter THC/ CBD vs. 16% unter Placebo, mittlere Differenz 0,37 (95% KI: 0,16-0,58);  $p = 0,002$ ], ein.

Bei Karst et al. (2003) wurden signifikant mehr Nebenwirkungen unter der CT-3-Therapie [Mittelwert (SD): -0,67 [0,50] für CT-3-Placebo-Sequenz vs. 0,10 (0,74) für Placebo-CT-3-Sequenz;  $p = 0,02$ ] berichtet. Als Nebenwirkungen wurden Mundtrockenheit, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Schwindel, Schwitzen und mehr Schmerzen angegeben.

Die Studie von Svendsen et al. (2004) zeigte bei 96% der Patienten unter Dronabinol Nebenwirkungen und bei 46% der Patienten unter dem Placebo ( $p = 0,001$ , Mainland-Gart Test). Beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen betrafen das zentrale Nervensystem (Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit) und das muskuloskeletale System (Myalgie und Muskelschwäche).

Die Metaanalyse von Iskedjian et al. (2007) zeigte, dass die häufigste angegebene Nebenwirkung Schwindel war, sowohl unter allen Cannabisarzneimitteln (32,5%) als auch unter einem Placebo (10,1%). Somnolenz (12,3% bei Cannabisarznei und 5,5% bei Placebo), Kopfschmerzen (13,7% und 9,6%), Übelkeit (5,0% und 6,1%), Durchfall (5,0% und 2,3%) und Müdigkeit (7,1% und 3,5%) wurden auch angegeben. Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen waren für Cannabisarznei (5,5%; 14 von 255 Patienten) und Placebos (5,1%; 17 von 253 Patienten) identisch.

## **7. Diskussion**

### **7.1. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen**

Bis auf die Übersichtsarbeit von Petzke und Kollegen (2016), in der es in sechs Studien (737 Patienten mit neuropathischen Schmerzen) zu keinem signifikanten Unterschied zwischen Cannabisarznei und einem Placebo bezogen auf eine > 50% Schmerzminderung kam [RD: 0,05 (95% KI: -0,00-0,11),  $p = 0,07$ ,  $I^2 = 44\%$ ]], machte kein eingeschlossenes systematisches Review eine Aussage zu einer > 50% Schmerzreduktion.

Vier Übersichtsarbeiten berichteten von einer > 30% Schmerzreduktion. Petzke und Kollegen (2016) beschrieben, dass Cannabisarznei dem Placebo mit einer gehäuften > 30% Schmerzminderung mit einer RD von 0,10 (95% KI: 0,03-0,16;  $p = 0,004$ ; 9 Studien mit 1346 Teilnehmern) bei einer „number needed to treat for additional benefit“ (NNTB) von 14 (95% KI: 8-45) statistisch signifikant überlegen war, dennoch ergab sich nach den zuvor festgelegten Kriterien kein klinisch wesentlicher zusätzlicher Vorteil durch Cannabisarznei. In einer Subgruppenanalyse nach synthetischen vs. teilsynthetischen Cannabinoiden vs. Medizinalhanf trat unter THC/ CBD im Vergleich zum Placebo statistisch signifikant gehäuft eine > 30% Schmerzminderung (1 Studie, 26 Teilnehmer;  $p = 0,006$ ) auf. Petzke und Kollegen (2016) kamen zu dem Ergebnis, dass die Wirkung von Cannabisarznei gegenüber dem Placebo minimal überlegen ist, aber Cannabisarznei schlechter verträglich ist. Die Sicherheit im Studienverlauf war gleich.

Mücke und Kollegen (2016) kamen zu dem Ergebnis, dass Cannabisarznei (30,5%) bei Tumorpatienten dem Placebo (22,7%) in der > 30% Schmerzminderung [RD: 0,07; 95% KI: -0,01-0,16;  $p = 0,07$ ] statistisch nicht signifikant überlegen war, sich aber ein statistischer Trend für einen Therapievorteil von Cannabisarznei andeutete.

Deshpande und Kollegen (2015) beschrieben, dass drei (Abrams et al., 2007; Ellis et al., 2009; Wilsey et al., 2013) der sechs eingeschlossenen Studien eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion (> 30% Schmerzverbesserung oder 2 Punkte Verringerung auf einer 0-10 Schmerzskala) lieferten.

Bei Whiting et al. (2015) ergab sich für mehr Patienten unter dem Cannabiskonsum als unter der Placebo-Einnahme eine Schmerzreduktion von > 30%, die aber statistisch knapp nicht signifikant war [37% gegenüber 31%; OR = 1,41 (95% KI: 0,99-2,00); acht Studien]. In drei der Einzelstudien war die Schmerzreduktion von mehr als 30% jedoch statistisch signifikant (Abrams et al., 2007; Johnson et al., 2010; Serpell et al. 2014). Nabiximols wurde bei neuropathischen Schmerzen besonders gut untersucht. Dabei zeigte sich in der Wirksamkeit gegenüber Placebo ein kleiner, nicht signifikanter Nutzen.

Die von Fitzcharles und Kollegen (2016) eingeschlossenen Studien machten keine Aussagen über eine Schmerzreduktion von mehr als 30% bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter einer Cannabisarznei-Therapie. Die Studien zeigten in mindestens einer gesuchten sekundären Ergebnisvariablen einen positiven Effekt durch Cannabisarznei als adjuvante

Therapie, jedoch war die Überlegenheit nicht durchgehend vorhanden und drei der Studien hatten ein hohes Verzerrungsrisiko.

In der Metaanalyse von Jawahar et al. (2013) konnte in den drei Studien zu Nabiximols mit einer gesamten Studienteilnehmerzahl von 565 eine gepoolte Effektstärke von 0,08 (95% KI: -0,74-0,89) und somit insgesamt eine geringe, nicht signifikante Effektstärke in der Schmerzreduktion von MS-Patienten gezeigt werden.

Martín-Sánchez und Kollegen (2009) fanden in ihrer Analyse mit sieben Studien anhand einer visuellen analogen Skala (VAS) mit einer standardisierten mittleren Differenz (SMD) von -0,61 [95% KI: -0,84-(-0,37)] einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention mit Cannabis. Alle Resultate gingen in die gleiche Richtung und eine statistische Heterogenität war nicht vorhanden ( $I^2 = 0,0\%$ ;  $p = 0,50$ ).

Gemäß der Analyse von Iskedjian und Kollegen (2007) führten alle verwendeten Cannabispräparate (Sativex, Cannabidiol, Dronabinol) zu einer signifikanten Reduktion von 1,5 Punkten auf der 11-Punkte Skala und waren der Placebo-Medikation mit einem Unterschied von 0,8 Punkten ( $p = 0,029$ ) in der Effektstärke überlegen. Iskedjian und Kollegen (2007) legten fest, dass eine Schmerzreduktion um zwei Punkte „klinisch relevant“ und eine Reduktion um 1,5 Punkte „kleinster wahrnehmbarer Unterschied im Schmerzempfinden“ sei. Anhand dessen konnte von einer „wahrnehmbaren“ Schmerzreduktion unter Cannabisarznei-Gabe gesprochen werden. Bezog man die Schmerzreduktion unter dem Placebo mit ein, ergab sich kein relevanter Effekt für Cannabisarznei.

Letztendlich lagen heterogene Messvariablen vor, was eine konkrete Aussage schwierig machte. Eine einzige Übersichtsarbeit (Petzke et al., 2016) berichtete von einer Schmerzreduktion, die größer als 50% war, jedoch ohne statistische Signifikanz. Vier der acht Systematischen Reviews gaben eine Schmerzreduktion von mehr als 30% an. Davon führten drei Arbeiten eine Metaanalyse zu dieser Messvariablen durch. Petzke und Kollegen (2016) zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Cannabisarznei, Whiting et al. (2015) und Mücke et al. (2016) dagegen nicht. Einzelstudien (Abrams et al., 2007; Ellis et al., 2009; Johnson et al., 2010; Serpell et al., 2014; Wilsey et al., 2013) konnten eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion (> 30% Schmerzverbesserung oder eine Verringerung um zwei Punkte auf einer 0-10 Schmerzskala) liefern. Alle Übersichtsarbeiten berichteten über sekundäre Wirkungsnachweise zum Vorteil der Cannabisarzneimittel (z.B. eine Minderung der durchschnittlichen Schmerzstärke, einer größeren durchschnittlichen Schmerzminderung“ oder einer „starken oder sehr starken allgemeinen Besserung“). Allerdings wurde kaum ein großer Nutzen festgestellt. Bei chronischen Schmerzen ist Nabiximols die bestuntersuchte Cannabisarznei. Die Evidenz für eine geringe Schmerzreduktion und Besserungen in Sekundärvariablen ist verglichen mit Placebo gut. Einzelne Hinweise für positive Effekte von

THC und Nabilon im Vergleich zum Placebo liegen auch vor. Insgesamt konnte man einen positiven Effekt von Cannabisarznei auf die Schmerzreduktion feststellen, auch wenn die Messvariablen teils unterschiedlich waren und die Überlegenheit nicht durchgehend statistisch signifikant war. Ob es einen Vorteil für Cannabisblüten oder cannabinoidhaltige Fertigarzneimittel gibt, kann man anhand der derzeitigen Studienlage nicht sagen.

## **7.2. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei in der Behandlung chronischer Schmerzen**

Whiting et al. (2015) stellten fest, dass das Risiko für Kurzzeit-Nebenwirkungen unter der Therapie mit Cannabisarznei insgesamt erhöht war. In allen für die Nebenwirkungen eingeschlossenen Studien wurde über vermehrt negative Effekte unter Nabiximols, Dronabinol und Ajuvenic-Acid-Kapseln berichtet, teils statistisch signifikant. Zu den Nebenwirkungen gehörten: Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, Müdigkeit, Somnolenz, Euphorie, Erbrechen, Desorientierung, Schläfrigkeit, Verwirrung, Verschlechterung des Gleichgewichtssinns und Halluzinationen.

Petzke und Kollegen (2016) berichteten über ein statistisch signifikant häufigeres Abbrechen der Cannabisarznei-Therapie wegen Nebenwirkungen, jedoch ohne einen klinisch relevanten zusätzlichen Schaden durch Cannabisarznei. Eine statistische Signifikanz fand sich für häufiger auftretende zentralnervöse Nebenwirkungen unter Cannabisarznei und für psychiatrische Nebenwirkungen mit einem zusätzlichen klinisch relevanten Schaden durch Cannabis. Kein signifikanter Unterschied ergab sich für die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen. In der Subgruppenanalyse nach einzelnen neuropathischen Schmerzsyndromen fand sich eine statistisch signifikant höhere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen beim neuropathischen Schmerz als Folge einer Rückenmarksverletzung, bei diabetischer Polyneuropathie und gemischten peripheren und zentralen Schmerzsyndromen. Eine statistisch signifikant größere Quote an psychiatrischen unerwünschten Wirkungen ergab sich bei allen Subgruppen, ausgenommen beim neuropathischen Schmerz als Folge einer Rückenmarksverletzung. Eine Subgruppenanalyse, die synthetische, teilsynthetische Cannabinoide und Medizinalhanf verglich, zeigte, dass THC/ CBD, aber nicht Nabilon und Medizinalhanf, im Vergleich zu dem Placebo mit einer statistisch signifikant erhöhten Quote an vorzeitigen Abbrüchen wegen unerwünschter Wirkungen assoziiert war. Unter THC/ CBD und Nabilon, nur nicht unter Medizinalhanf, kam es im Vergleich zum Placebo zu einer statistisch signifikant erhöhten Anzahl an zentralnervösen unerwünschten Wirkungen.

Fitzcharles und Kollegen (2016) bewerteten die Therapie mit Nabilon und Sativex während der Studiendauer insgesamt als gut toleriert und sicher. Das Auftreten von kurzfristigen unerwünschten Wirkungen war in allen Interventionsgruppen häufiger als in den Kontrollgruppen. Die häufigsten kurzfristigen Nebenwirkungen waren Schwindel,

Mundtrockenheit, Übelkeit und Schläfrigkeit. Bis auf eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgrund einer Kombination von Nabilon und individuell überdosierten Psychopharmaka wurden über keine weiteren schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Mücke und Kollegen (2016) konnten hinsichtlich der Verträglichkeit (Schwindel sowie psychiatrische Erkrankungen) und Sicherheit unter der Einnahme von Dronabinol, Nabiximols, oralem THC-Extrakt und oralem THC/ CBD (2,5 mg/ 1 mg) keine signifikanten Unterschiede zu dem Placebo finden.

Deshpande und Kollegen (2015) bewerteten Cannabis insgesamt als gut toleriert, obwohl bei geringen Dosen und nur kurzer Anwendung neurokognitive Nebenwirkungen (psychomotorische Einbußen sowie Lern- und Erinnerungsdefizite) vermehrt unter gerauchtem THC und vaporisiertem Cannabis aufgetreten sind. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Jawahar und Kollegen (2013) zeigten, dass unter Nabiximols und Dronabinol am häufigsten (20-58% der Patienten) ein Schwindelgefühl angegeben wurde, gefolgt von Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit und Kopfschmerzen.

Martín-Sánchez und Kollegen (2009) kamen zu dem Ergebnis, dass unter der Therapie mit THC, CBD, THC/ CBD, Extrakten der ganzen Pflanze oder des Wirkstoffs und synthetischen Derivaten von THC (Dronabinol, Nabilon, Benzopyranoperidine, synthetisches Nitrogen Analogon von THC) eine Euphorie statistisch signifikant häufiger auftrat, Dysphorie jedoch nicht. Wahrnehmungsstörungen und Einschränkungen motorischer und kognitiver Fähigkeiten wurden mit einer statistischen Signifikanz häufiger bei Cannabisarznei angegeben. Vermehrte Nebenwirkungen von Cannabis auf das gastrointestinale System (GIS) zeigten sich durch Übelkeit, Erbrechen, gesteigerten Appetit, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie und Durchfall.

Die Metaanalyse von Iskedjian et al. (2007) zeigte, dass die häufigste angegebene Nebenwirkung unter Sativex, Cannabidiol oder Dronabinol Schwindel war, sowohl unter allen Cannabisarzneimitteln als auch unter den Placebos. Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall und Müdigkeit wurden auch angegeben. Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen waren für Cannabisarznei und Placebos identisch.

Schlussendlich wurde in allen systematischen Reviews, außer bei Mücke und Kollegen (2016), im Vergleich zur Kontrollgruppe ein gehäuftes Auftreten von kurzfristigen Nebenwirkungen (Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit und Schläfrigkeit) unter Cannabisarznei angegeben. Insgesamt wurde die Therapie mit Cannabisarznei gut toleriert. Nur Petzke und Kollegen (2016) berichteten über ein statistisch signifikant häufigeres Abbrechen der Therapie in der Interventionsgruppe, jedoch ohne einen klinisch relevanten zusätzlichen Schaden durch Cannabisarznei. Bezogen auf die Rate an Behandlungsabbrüchen fanden drei Übersichtsarbeiten (Fitzcharles et al., 2016; Iskedjian et al., 2007; Mücke et al., 2016) mit teilweise kleiner Fallzahl keine Unterschiede und vier Reviews (Deshpande et al., 2015;

Jawahar et al., 2013; Martín-Sánchez et al., 2009; P. F. Whiting et al., 2015) machten dazu keine Aussage. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden über die Dauer der Einnahme von Cannabispräparaten nicht häufiger beschrieben (Deshpande et al., 2015; Fitzcharles et al., 2016; Mücke et al., 2016; Petzke et al., 2016) oder es wurde keine Aussage darüber gemacht (Iskedjian et al., 2007; Jawahar et al., 2013; Martín-Sánchez et al., 2009; P. F. Whiting et al., 2015). Über eine schwerwiegende Nebenwirkung wurde berichtet, welche aufgrund einer Kombination von Nabilon und individuell überdosierten Psychopharmaka entstand (Fitzcharles et al., 2016). Über eine langfristige Verträglichkeit und Sicherheit konnte anhand der derzeitigen Studienlage keine Aussage gemacht werden.

### **7.3. Diskussion der Ergebnisse**

Von den acht Reviews, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, weisen alle Evidenzlevel 1 (OCEBM, 2011) auf und haben nach ROBIS (Whiting et al., 2016) ein sehr geringes Risiko für einen Bias, die Ausnahme bildet die Arbeit von Iskedjian und Kollegen (2007) mit einem unklaren Risiko für einen Bias. Sechs der acht Arbeiten führten zusätzlich eine Metaanalyse durch. Vier Reviews (Deshpande et al., 2015; Iskedjian et al., 2007; Petzke et al., 2016; P. F. Whiting et al., 2015) schlossen Studien zum Thema neuropathische Schmerzen ein, fünf (Deshpande et al., 2015; Iskedjian et al., 2007; Jawahar et al., 2013; Martín-Sánchez et al., 2009; Petzke et al., 2016) befassten sich mit Studien zu durch Multiple Sklerose bedingten Schmerzen, drei Reviews (Martín-Sánchez et al., 2009; Mücke et al., 2016; P. F. Whiting et al., 2015) beinhalteten Studien zu Tumorschmerzen und zwei zu rheumatischen Erkrankungen (Fitzcharles et al., 2016; Martín-Sánchez et al., 2009). Cannabispräparate in verschiedenen Dosierungen, Zusammensetzungen und Darreichungsform wurden mit Placebos verglichen. Die auf den ersten Blick sehr umfangreiche Übersichtsarbeit von Whiting et al. (2015) mit 28 inkludierten Studien über die Wirksamkeit von Cannabisarznei in der Therapie chronischer Schmerzen hat nur acht dieser Studien (neuropathische Schmerzen und Krebschmerzen) in die Metaanalyse eingeschlossen. Von diesen wiederum ist eine nicht veröffentlicht worden (NCT00710424, n.v.). Für die Sicherheit von Cannabisarznei wurden neun Studien herangezogen, jedoch sind davon drei nicht publiziert worden (NCT00710424, n.v.; NCT01606176, n.v.; NCT01606202, n.v.). Berücksichtigt werden musste außerdem, dass in den inkludierten RCTs eine Heterogenität an Messvariablen (Art, Dauer und Schwere der Erkrankung) vorlag und die Interventionsdauer, Dosierung und Wirkstoff der Cannabispräparate sowie die Ergebnisparameter sehr variabel waren. Die Daten aus den 20 weiteren inkludierten Studien blieben weitgehend unberücksichtigt. Es wurden keine Aussagen zu Vergleichen mit anderen wirksamen Analgetika sowie der Wirksamkeit anderer Cannabinoide außer Nabiximols und THC gemacht. Über die Sicherheit von Cannabisarznei konnte nur eine kurzfristige

Aussage gemacht werden, da in den inkludierten Studien längerfristige Nebenwirkungen nicht untersucht wurden. Über schwerwiegende Nebenwirkungen wurden keine Aussagen getroffen. Das methodisch sehr hochwertige systematische Review von Petzke und Kollegen (2016) führte eine differenzierte Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen durch. Für die Metaanalyse wurde eine größere Zahl an Studien verwendet und es folgte auch eine Subgruppenanalyse zur Form der neuropathischen Schmerzsyndrome, der Cannabis-Medikation und der Finanzierung der Studien. Außerdem legten Petzke et al. (2016) einen Grenzwert für einen wesentlichen Nutzen bzw. Schaden analog internationaler Standards (Moore, Barden, Derry & McQuay, 2008) durch eine „number needed to treat in order to benefit one person (NNTB)“ bzw. „number needed to treat for additional harm (NNTH)“  $< 10$  fest. Beachtet werden musste, dass die Patienten in 14 der 15 eingeschlossenen Studien eine analgetische Vormedikation erhielten, die keine ausreichende Schmerzlinderung erzielte. Die Cannabisarznei wurde fast ausschließlich adjuvant eingesetzt, da die Einnahme einer bereits bestehenden Therapie mit Analgetika (NSAR, Opioiden, Antikonvulsiva und Antidepressiva) erlaubt war. Anmerken musste man auch, dass neun Studien von Produzenten eines Cannabisproduktes und sechs Studien von öffentlichen Trägern finanziert wurden. Von den industriell geförderten Studien wurden drei nicht veröffentlicht (NCT00710424, n.v.; NCT01606176, n.v.; NCT01606202, n.v.). Aufgrund der Studiendauer von weniger als vier bis 24 Wochen, konnte keine Aussage über Langzeitwirksamkeit und -sicherheit gemacht werden.

Die methodisch sehr gute Übersichtsarbeit von Fitzcharles und Kollegen (2016) hat nur vier randomisiert-kontrollierte Studien über chronische Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen eingeschlossen. Eine dieser Studien wurde von einem Pharmaunternehmen gesponsert. Die Autoren des Reviews gingen von einer geringen Evidenz in allen vier Studien aus und von einem hohen Verzerrungsrisiko in drei Studien. Da in den Studien nur eine geringe Anzahl an Patienten und unterschiedliche Krankheitsbilder untersucht wurden, führte diese Übersichtsarbeit keine quantitative Datensynthese durch. In den inkludierten Studien wurde die Dauermedikation mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern, Prednisolon oder „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ fortgeführt und zusätzlich Cannabisarznei verabreicht. Die verschiedenen Ergebnisparameter machten einen direkten Vergleich der eingeschlossenen Studien schwierig. Aufgrund der unzureichenden Qualität und Quantität bewerteten Fitzcharles und Kollegen (2016) die vorliegenden Ergebnisse als nicht ausreichend, um eine medikamentöse Therapie mit Cannabisarznei im klinischen Alltag zu etablieren. Außerdem wurden die Wirksamkeit, Toleranz und Sicherheit nur über einen kurzen Zeitraum untersucht. Daten für eine längerfristige Cannabis-Einnahme waren nicht vorhanden.

Das methodisch sehr hochwertige systematische Review von Mücke und Kollegen (2016) ging speziell auf die Behandlung von Tumorpatienten unter palliativmedizinischen Gesichtspunkten

ein. Eingeschlossen wurden zu diesem Thema zwei randomisiert-kontrollierte Studien, die Cannabisarznei zusätzlich zur Medikation mit Opioiden verabreichte. Bei einer medianen Interventionsdauer von acht Wochen konnten Langzeitwirksamkeit, -verträglichkeit und -sicherheit nur eingeschränkt beurteilt werden. Die geringe Datenlage hierzu sowie die dadurch begrenzte Beurteilbarkeit machen mehr Studien von hoher Qualität zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei zur Therapie von Krebspatienten in der Palliativmedizin erforderlich.

Das systematische Review von Deshpande und Kollegen (2015) weist eine methodisch sehr gute Qualität auf. Berücksichtigt werden musste, dass die Patienten mit neuropathischen Schmerzen zusätzlich zum THC noch Opioide, Antikonvulsiva und Antidepressiva einnehmen durften. Die Intervention verlief nur über einen sehr kurzen Zeitraum von maximal fünf Tagen. Kurzfristig wurde Cannabis gut toleriert, jedoch reichte die Studienlage nicht aus, um Aussagen über langfristig psychoaktive und neurokognitive Effekte zu machen. Kritisiert wurde auch die Variabilität der Dosierung von THC sowie der Ergebnisparameter. Deshpande et al. (2015) appellieren für mehr Erfahrungen über eine längerfristige Verwendung von Cannabisarznei und einem Gebrauch von international standardisierten Skalen zur Schmerzminderung (z.B. > 50% oder > 30% Schmerzreduktion oder eine Verbesserung von mindestens zwei Punkten auf der zehnstufigen Schmerzskala).

Die methodisch sehr hochwertige Übersichtsarbeit von Jawahar und Kollegen (2013) hat vier Studien zum Thema Schmerzreduktion bei MS-Patienten unter adjuvanter Cannabismedikation eingeschlossen. Dabei wurden zwei Studien mit Evidenzgrad 1 und zwei Studien mit Evidenzgrad 3 bewertet. Jawahar et al. (2013) schlussfolgerten, dass mehr hochwertige Studien mit längerer Studiendauer nötig seien, um eine Aussage über die längerfristige Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Therapie und über die differentiellen Effekte von Cannabisarzneimitteln bei MS-Patienten mit unterschiedlichen Schmerztypen machen zu können.

Die Übersichtsarbeit von Martín-Sánchez und Kollegen (2009) ist methodisch als sehr hochwertig zu bewerten. Von den 18 eingeschlossenen Studien wurden für eine quantitative Analyse nur sieben Studien (Noyes, Brunk, Baram, et al., 1975; Noyes, Brunk, Avery, et al., 1975; Rog et al., 2005; Staquet et al., 1978; Wade et al., 2004; Wissel et al., 2006) verwendet, wobei die Studie von Staquet, Gantt und Machin (1978) zwei Studien beinhaltete. Martín-Sánchez et al. (2009) begründeten dies damit, dass die in das Review eingeschlossenen Studien die Messgrößen sehr variabel bewerteten und heterogen darüber berichteten. Eine Heterogenität in der Ätiologie und dem Typ der chronischen Schmerzen, dem Studiendesign, der Intervention und Dosierung erschwerten die Metaanalyse zusätzlich. Martín-Sánchez et al. (2009) nahmen für 14 der 18 inkludierten Studien ein großes Verzerrungsrisiko an, was die Validität der Daten der RCTs beschränkt. Zwölf Studien wurden im Crossover-Design

durchgeführt, wobei die Dauer der Anwendung teilweise nur einen Tag betrug (fünf Studien) und es zwischen den verschiedenen Interventionen des Öfteren keine Auswaschphase gab (sieben Studien). In neun Studien durfte die gewohnte Schmerzmedikation beibehalten werden, eine Studie erlaubte nur Paracetamol, in fünf Studien waren Analgetika verboten und drei Studien machten dazu keine Angaben. Die Übersichtsarbeit unterschied nicht zwischen „Verträglichkeit“ und „Sicherheit“ von Cannabisarznei und berücksichtigte nicht die Ausprägungsgrade der berichteten Nebenwirkungen. Die Ergebnisse zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden erwähnt, jedoch deren quantitativen Daten in der Publikation nicht dargestellt. Um eine eindeutige Aussage über das Nutzen-Schaden-Verhältnis von Cannabisarznei machen zu können, fordern Martín-Sánchez et al. (2009) eine größere Evidenz an hochwertigen Studien mit längerer Studiendauer.

Die Übersichtsarbeit von Iskedjian et al. (2007) weist ein unklares Verzerrungsrisiko nach ROBIS (Whiting et al., 2016) auf. In der Metaanalyse wurde nicht zwischen Schmerzdauer und Schmerztyp (neuropathischer Schmerzen bzw. Multipler Sklerose) unterschieden. Es wurde nicht über alle gefundenen Daten berichtet (Subgruppen-Analysen, z.B. für einzelne Medikamente). Als weitere Limitation musste beachtet werden, dass der Sponsor dieses Reviews, Bayer Inc. (Toronto, Kanada), eine der eingeschlossenen Studien zur Verfügung gestellt hat. Von den sieben inkludierten Studien ist eine nicht veröffentlicht worden (NCT01606176, n.v.). Dabei handelte es sich um die Studie, die von Bayer bereitgestellt wurde. In deren systematischer Literaturrecherche galten unpublizierte Studien jedoch als Ausschlussgrund. Einige der Studien wurden im Crossover-Design mit mehreren Therapiearmen durchgeführt, weshalb die Anzahl der Beobachtungen ( $n = 328$ ) nicht denen der Patienten ( $n = 298$ ) entsprach. Außerdem basierte das Review auf einer kleinen Anzahl von Studien und Patienten. Alle sieben inkludierten Studien wurden von Iskedjian et al. (2007) mit einer „sehr guten methodischen Qualität“ (Jadad et al., 1996) bewertet, im Gegensatz dazu schätzten Whiting et al. (2015) vier dieser sieben Einzelstudien mit einem hohen bzw. unklaren Verzerrungsrisiko ein. Iskedjian et al. (2007) fordern mehr Studien, die Sativex bei MS-bedingten Schmerzen und anderen Schmerzarten erforschen, und eine Untersuchung ihrer wirtschaftlichen Auswirkungen.

#### **7.4. Limitationen, Identifikation fehlender Evidenz und Forschungsdesiderate**

In dieser Arbeit wurden nicht alle Studientypen berücksichtigt, sondern veröffentlichte Studien mit methodisch hochwertiger aggregierter Evidenz. Daher besteht die Möglichkeit, dass noch mehr Publikationen zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz“ existieren könnten als in dieser Arbeit gefunden und aufgenommen wurden.

Teilweise wurden in die Übersichtsarbeiten Einzelstudien eingeschlossen, die nicht publiziert und von Pharmaunternehmen gesponsert wurden, was Auswirkung auf das Verzerrungsrisiko haben kann.

Außerdem weisen die methodische Qualität der Einzelstudien, die in die systematischen Reviews inkludiert wurden, sowie das Verzerrungsrisiko eine große Spannweite auf. Bevorzugt werden qualitativ hochwertige RCTs mit niedrigem Verzerrungsrisiko. Die CONSORT-Kriterien (<http://www.consort-statement.org>) sollen bei der Durchführung einer Studie umgesetzt werden. Insgesamt war die Studienlage sehr heterogen. Die Patienten litten an verschiedenen Arten chronischer Schmerzen, die teilweise in quantitative Analysen zusammengefasst wurden. Da die pathophysiologischen Mechanismen und die Symptomatik unterschiedlich für die verschiedenen Schmerzarten sind, sollten Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Die Vormedikation, das Studiendesign, die Interventionsdauer, die inhaltliche Zusammensetzung des Cannabispräparates, die Applikationsform und die Dosierung waren sehr unterschiedlich. Folglich fehlen Erkenntnisse darüber, welche Cannabisarznei in welcher Dosierung bei welchen Schmerztypen (Art, Dauer und Schweregrad der Krankheiten) am wirksamsten ist. Es könnte ein möglicher Deckeneffekt von medizinischem Cannabis vorliegen. Hierzu wäre eine Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Relation sinnvoll, wobei auch auf die Verträglichkeit beim Patienten geachtet werden müsste.

Die inkludierten Studien legen dar, dass Nebenwirkungen bei Cannabisarznei in klinisch bedeutender Häufung und Stärke auftreten können. Hierzu sollten künftige Studien die am besten verträgliche Dosis unterschiedlicher Cannabisarzneimitteln ermitteln.

Die Messgrößen variierten zwischen den Studien. Teils wurden eine Schmerzreduktion von mehr als 30%, eine visuelle analoge Schmerzskala oder andere Ergebnisparameter angegeben, was eine Metaanalyse in den Übersichtsarbeiten schwierig bis nicht durchführbar machte. Um spezifische Aussagen über die Wirkung von Cannabisarznei bei bestimmten Patientengruppen machen zu können, sollte die Einteilung nach internationalen Standards für Schmerzklassifikation (präzise definierte Typen von chronischen Schmerzen) (Merskey & Bogduk, 2013) sowie Ergebnisvariablen für die Schmerzminderung (z.B. eine Verbesserung von mindestens zwei Punkten auf der elfstufigen Schmerzskala oder eine Besserung des Schmerzes um 50% („substanzielle Verbesserung“) oder 30% („moderate Verbesserung“) auf der Numerischen oder Visuellen Analogskala) erfolgen (Dworkin et al., 2005).

Die Interventionsdauer der einzelnen Studien war sehr different. Der Therapiezeitraum reichte von einem Tag bis zu 24 Wochen. Somit konnten nur kurzfristige Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabisarznei gemacht werden. Erkenntnisse über langfristige Effekte fehlen. Studien mit längerer Therapiedauer und Katamnesen hinsichtlich Schmerzreduktion, Funktionalität, Lebensqualität sowie unerwünschter oder schwerwiegender Nebenwirkungen wären wünschenswert.

Teils durfte die bereits bestehende Schmerzmedikation, die den Schmerz bei den Patienten unzureichend linderte, beibehalten werden, teils wurde darüber nicht berichtet. Cannabisarznei wurde dabei als adjuvante Schmerztherapie untersucht. Inwieweit dies Einfluss auf die angegebenen Schmerzverbesserungen und Nebenwirkungen hatte, war unklar.

In der Regel verglichen die Studien eine Cannabis-Therapie mit einer Placebo-Therapie als Kontrollgruppe. Hilfreich wäre ein Vergleich mit Kontrollgruppen, welche etablierte Analgetika mit nachgewiesener Wirkung (z.B. Opioide, Antikonvulsiva, Antidepressiva) erhalten, damit man die Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit von Cannabisarznei und eine auf Leitlinien-basierenden Schmerzmedikation gegenüber stellen kann. Denn Opioide besitzen auch erhebliche Nebenwirkungen, einschließlich Verstopfung, Toleranz und Abhängigkeit (Kolodny et al., 2015). Differenzierte Analysen von Erwachsenen mit und ohne Vorkenntnisse mit Cannabispräparaten im Freizeitgebrauch sind wünschenswert, um eventuelle Abweichungen in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit festzustellen.

Zur Behandlung chronischer Schmerzen empfehlen die aktuellen Leitlinien ein multimodales Therapiekonzept unter Berücksichtigung der biopsychosozialen Faktoren. Ob die Einbindung von Cannabisarznei in ein solches Konzept den Therapieerfolg positiv beeinflusst, muss geprüft werden.

Letztendlich sind mehr hochwertige Studien mit längerer Studiendauer nötig, um eine Aussage über die längerfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarznei und über deren differentielle Effekte bei Patienten mit unterschiedlichen Schmerztypen machen zu können. Studien, die Cannabispräparate mit etablierten Schmerztherapien vergleichen, sollten durchgeführt werden, um eine Aussage über deren Nutzen-Schaden-Verhältnis machen zu können.

## **7.5. Vergleich mit anderen aktuellen Studien**

Die Resultate dieser Arbeit entsprechen denen der aktuelleren Übersichtsarbeiten zum Thema „Cannabis und chronischer Schmerz“, auch wenn die neueren Studien der Wirksamkeit von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzen eine Tendenz kritischer gegenüber stehen.

Die Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Stockings et al. (2018) schloss 47 RCTs und 57 Beobachtungsstudien zum Thema „Cannabis bei chronischen nicht-krebsbedingten Schmerzen“ ein. Fünf der 47 eingeschlossenen RCTs bewerteten eine > 50% Schmerzreduktion. Es gab keine signifikanten Hinweise darauf, dass Cannabisarznei die Schmerzen im Vergleich zu Placebo um > 50% reduzierte (OR 1,43, 95%KI: 0,97-2,11). 13 RCTs bewerteten eine Schmerzreduktion von 30%, von denen acht ausreichende Daten für die Metaanalyse lieferten. Patienten mit chronischen Schmerzen ohne Krebs zeigten unter der Therapie mit Cannabisarznei eine statistisch signifikante > 30% Schmerzreduktion verglichen

mit Placebo (n = 1734, OR 1,46, 95%KI: 1,16-1,84; NNTB: 24, 95%KI: 15-61). Vor allem fanden sich diese Effekte für neuropathische und Multiple Sklerose bezogene Schmerzen. Cannabisarznei führte insgesamt zu einer stärkeren Reduktion der Schmerzintensität als Placebo [SMD -0,14, 95%KI: -0,20-(-0,08); 30 RCTs]. Dies entsprach 3 mm auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS) [(95%KI: -4,61-(-1,46)]. Die gepoolte Ereignisrate in den RCTs betrug für Nebenwirkungen 81,2% (Cannabisarznei) gegenüber 66,2% (Placebo) bei einer NNTB von 6 (95%KI: 5-8). Im Vergleich zu Placebo berichteten Patienten, die Cannabisarznei erhielten, häufiger über Schwindel (OR 5,52, 95%KI: 4,47-6,83), kognitive Aufmerksamkeitsstörung (OR 5,67, 95%KI: 2,72-11,79), Verwirrung und Desorientierung (OR 5,35, 95%KI 2,31-12,39). Stockings und Kollegen (2018) sehen es als unwahrscheinlich, dass Cannabisarznei hochwirksam für chronische nicht-krebsbedingte Schmerzen sei. Es bestünden mäßige bis hochgradige Belege für die Verwendung von Nabiximols zur Erzielung einer leichten Schmerzreduktion als Zusatztherapie bei MS-bedingten Schmerzen. Die NNTB (24) waren jedoch hoch und die NNTB (6) niedrig, mit einer hohen Rate an Abbrüchen bei unerwünschten Ereignissen, und die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit sei unbekannt.

Ein weiteres 2018 veröffentlichtes systematisches Review beschrieb, dass in einer Metaanalyse von 15 RCTs mehr Patienten unter Therapie mit Cannabisarznei eine Schmerzreduktion von > 30% im Vergleich zu Placebo erreichten (relatives Risiko (RR) von 1,37 (95%KI: 1,14 - 1,64), NNT = 11) (Allan et al., 2018). Eine Sensitivitätsanalyse ergab eine Beeinflussung von Größe und Dauer der Studie auf die Ergebnisse (Untergruppenunterschiede,  $p \leq 0,03$ ), wobei größere und längere RCT keinen Nutzen fanden. Aufgrund von Nebenwirkungen brachen mehr Patienten die Behandlung ab (NNH = 8-22). Unerwünschte Ereignisse, einschließlich Schwindel (NNH = 5), Sedierung (NNH = 5), Verwirrung (NNH = 15) und Dissoziation (NNH = 20) waren sehr häufig. Die GRADE-Beurteilung (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Balshem et al., 2011) reduzierte die Bewertung der Evidenz des Nutzens auf niedrig oder sehr niedrig. Allan et al. (2018) waren der Ansicht, dass eine gewisse Unsicherheit darüber bestünde, ob Cannabisarznei Schmerzen lindert. Am ehesten konnte bei neuropathischen Schmerzen ein geringer Nutzen festgestellt werden. Nebenwirkungen waren sehr häufig, sodass der Nutzen beträchtlich sein müsste, um Therapieversuche zu rechtfertigen.

Die Übersichtsarbeit „Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in Adults“ von Mücke et al. (2018) schloss 16 Studien mit 1750 Teilnehmern ein. Die Studien dauerten zwei bis 26 Wochen und verglichen oromukosales Spray mit THC und CBD (n = 10), Nabilon (n = 2), inhalatives pflanzliches Cannabis (n = 2) und Dronabinol (n = 2) gegenüber Placebo (n = 15) und Dihydrocodein (n = 1). Acht Studien mit 1001 Teilnehmern mit chronischen neuropathischen Schmerzen wurden bezüglich einer Schmerzlinderung von > 50% analysiert. 20,9% Patienten mit Cannabisarznei und 17,3% mit Placebo gaben eine Schmerzlinderung von

> 50% oder mehr an ohne einen klinisch relevanten Nutzen [Risikodifferenz (RD) 0,05, 95%KI: 0,00-0,09;  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 29\%$ ; NNTB = 20 (95%KI: 11-100)]. Zehn Studien mit 1586 Teilnehmern wurden auf eine Schmerzreduktion von > 30% untersucht, wobei 39,4% Patienten unter Therapie mit Cannabisarzneimitteln und 32,7% unter Placebo eine Schmerzlinderung von > 30% oder mehr angaben ohne einen klinisch relevanten Nutzen [RD: 0,09, 95%KI: 0,03-0,15;  $p = 0,004$ ;  $I^2 = 34\%$ ; NNTB: 11 (95%KI: 7-33)]. Cannabisarzneimittel waren Placebo bei der Minderung der mittleren Schmerzstärke überlegen mit einer minimalen klinisch relevanten Verbesserung [standardisierte mittlere Differenz (SMD) = (-0,35), 95%KI: (-0,60)-(-0,09);  $p = 0,008$ ;  $I^2 = 84\%$ ]. Über unerwünschte Ereignisse berichteten 80,2% der Patienten mit neuropathischen Schmerzen unter Cannabisarznei und 65,6% der Placebo-Gruppe mit einem klinisch relevanten Schaden durch Cannabis [RD: 0,19, 95%KI: 0,12-0,27;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 64\%$ ; NNTH = 5 (95%KI: 4-8)]. 10,4% Patienten mit Arzneimitteln auf Cannabisbasis und 4,7% der Placebo-Gruppe brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab ohne einen klinisch relevanten Schaden [RD 0,04, 95%KI: 0,02-0,07;  $p = 0,0009$ ;  $I^2 = 25\%$ ; NNTH = 25 (95%KI: 16-50)]. Mücke et al. (2018) schlussfolgerten, dass es keine hochwertigen Belege für die Wirksamkeit von Arzneimitteln auf Cannabisbasis (pflanzliches Cannabis, pflanzliches THC (Dronabinol), synthetisches THC (Nabilon), pflanzliche THC/ CBD-Kombination) bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen gäbe. Einige Nebenwirkungen, insbesondere Schläfrigkeit, Sedierung, Verwirrung und Psychose, könne den klinischen Nutzen von Cannabisarzneimitteln einschränken. Bestenfalls würden nur wenige Patienten mit neuropathischen Schmerzen von der Langzeitanwendung von Arzneimitteln auf Cannabisbasis profitieren.

Laut des Positionspapiers der Europäischen Schmerzgesellschaft (EFIC) von 2018 sollte eine Therapie mit Cannabisarznei bei chronischen Schmerzpatienten nur als Bestandteil einer multidisziplinären Behandlung, am ehesten als Begleitmedikation, erfolgen, wenn die von den Leitlinien empfohlenen Erst- und Zweitlinientherapien keine ausreichende Wirksamkeit oder Verträglichkeit aufweisen (Häuser et al., 2018). Die Evidenz für eine moderate Schmerzminderung bei chronischen neuropathischen Schmerzen ist mäßig, weshalb Cannabisarzneimittel als Drittlinientherapie in Betracht gezogen werden können (Häuser et al., 2018). Bei anderen chronischen Schmerzarten (Krebs, nicht-neuropathische nicht-krebsbedingte Schmerzen) kann eine individuelle Therapie mit Cannabisarznei versucht werden, wenn alle etablierten Behandlungen keine Besserung bringen (Häuser et al., 2018).

Das systematische Review mit Metaanalyse von Johal und Kollegen (2020) schloss 36 Studien (4006 Teilnehmer) ein, in denen gerauchtes Cannabis (4 Studien), oromukosale Cannabis-Sprays (14 Studien) und orale Cannabinoide (18 Studien) untersucht wurden. Verglichen mit Placebo zeigten Cannabinoide eine signifikante Schmerzminderung, die bei einer Behandlungsdauer von 2 bis 8 Wochen am größten war (gewichteter mittlerer Unterschied auf

einer visuellen analogen Schmerzskala  $-0,68$ ,  $KI = -0,96$   $-(-0,40)$ ,  $I^2 = 8\%$ ,  $p < 0,00001$ ;  $n = 16$  Studien) (Johal et al., 2020). Die orale Einnahme von Cannabinoiden zeigte eine größere Schmerzreduktion im Vergleich zu oromukosalen und gerauchten Cannabis, jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ) (Johal et al., 2020). Statistisch signifikante Effekte zugunsten von medizinischen Cannabispräparaten wurden bei Erwachsenen mit Multipler Sklerose und neuropathischen Schmerzen gefunden ( $p = 0,05$ ), bei Patientin mit rheumatoider Arthritis dagegen nicht (Johal et al., 2020). Nach mehr als zwei Wochen Behandlung mit Nabilon war die Schmerzreduktion verglichen mit anderen Cannabisprodukten stärker, aber ohne statistische Signifikanz ( $p > 0,05$ ) (Johal et al., 2020). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in den Studien selten auf [Cannabinoid-Gruppe (74 von 2176, 3,4%) und Placebo-Gruppe (53 von 1640, 3,2%)] (Johal et al., 2020). Für Cannabinoide bestand verglichen mit Placebo ein höheres Risiko für leichte und mittelschwere Nebenwirkungen (Johal et al., 2020). Es gab moderate Hinweise, dass Cannabinoide bei der Behandlung von chronischen, nicht-krebsbedingten Schmerzen nach zwei Wochen positive Effekte aufweisen (Johal et al., 2020). Ähnliche Ergebnisse wurden auch zu späteren Zeitpunkten (bis zu sechs Monaten) beobachtet, jedoch mit geringerer Wirkung (Johal et al., 2020).

Das Review von Boyaji und Kollegen (2020) untersuchten das Potential von CBD zur Schmerzbehandlung. Derzeit gibt es keine zugelassenen pharmazeutischen Produkte, die CBD allein zur Schmerzbehandlung enthalten (Boyaji et al., 2020). Nabiximols ist das einzige verfügbare pharmazeutische Produkt, das CBD enthält, und zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt wird (Boyaji et al., 2020). Boyaji und Kollegen (2020) kamen zu dem Ergebnis, dass es schwierig sei, das therapeutische Potential von CBD einzuordnen, da es in den eingeschlossenen Studien immer in Kombination mit THC verabreicht wurde. Bisher ist die alleinige Gabe von Cannabidiol nur als Zusatztherapie zur Behandlung der refraktären Epilepsie, hauptsächlich des Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndroms, unter dem Handelsnamen Epidiolex (GW Pharmaceuticals, Cambridge, UK) erhältlich (Sekar & Pack, 2019). Epidiolex ist ein zu 99% reines orales CBD-Extrakt, das als flüssige Lösung in einer Konzentration von 100 mg/ml CBD hergestellt wird (Sekar & Pack, 2019). Viele Unternehmen verkaufen CBD-Produkte als Ergänzungsmittel, aber diese Produkte sind weder Pharmazeutika noch gibt es entsprechende klinischen Studien, die ihre Wirksamkeitsansprüche belegen (U.S. Food and Drug Administration, 2020). Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat mehrere Warnschreiben an Unternehmen herausgegeben, die nicht zugelassene neue Medikamente mit CBD-Anteil verkaufen. Einige der Produkte enthielten nicht die CBD-Werte, die laut Hersteller enthalten sein sollten (U.S. Food and Drug Administration, 2020).

## 8. Literaturverzeichnis

- Abrams, D. I., Jay, C. A., Shade, S. B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., Petersen, K. L. (2007). Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy A randomized placebo-controlled trial. *NEUROLOGY*, 68, 515–521.
- Adams, R., Pease, D. C., & Clark, J. H. (1940). Isolation of Cannabinol, Cannabidiol and Quebrachitol from Red Oil of Minnesota Wild Hemp. *J. Am. Chem. Soc.*, 62(8), 2194-2196. doi:<https://doi.org/10.1021/ja01865a080>
- Aizpurua-Olaizola, O., Soydaner, U., Öztürk, E., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., Usobiaga, A. (2016). Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J. Nat. Prod.*, 79(2), 324-331. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00949>
- Alger, B. E. (2004). Endocannabinoids: getting the message across. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101, 8512-8513.
- Alkaitis, M. S., Solorzano, C., Landry, R. P., Piomelli, D., DeLeo, J. A., & Romero-Sandoval, E. A. (2010). Evidence for a Role of Endocannabinoids, Astrocytes and p38 Phosphorylation in the Resolution of Postoperative Pain. *PLoS One*, 5, e10891.
- Allan, G. M., Finley, C. R., Ton, J., Perry, D., Crawford, J. R. K., Lindblad, A. J., Kolber, M. R. (2018). Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids, Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*, 64, e78-e94.
- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol*, 58, 315-348.
- Ameri, A., Wilhelm, A., & Simmet, T. (1999). Effects of the endogenous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol*, 126, 1831-1839.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR* (American Psychiatric Association Ed. Vol. 4. Auflage, überarbeitet): American Psychiatric Association,.
- Andreae, M. H., Carter, G. M., Shaparin, N., Suslov, K., Ellis, R. J., Ware, M. A., Sacks, H. S. (2015). Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain*, 16(12), 1221-1232. doi:10.1016/j.jpain.2015.07.009
- Ashton, J. C., Friberg, D., Darlington, C. L., & Smith, P. F. (2006). Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: An immunohistochemical study. *Neuroscience Letters*, 396(2), 113-116.
- Azad, S. C., Hüge, V., Schöps, P., Hilf, C., Beyer, A., Dodt, H.-U., Zieglgänsberger, W. (2004). Endogenes Cannabinoidsystem: Einfluss auf neuronale Plastizität und Schmerzgedächtnis. *Schmerz*, 19, 521-527.
- Baker, M., Collett, B., Fischer, A., Herrmann, V., Huygen, F., Tölle, T., Mikkonen, L. (2010). *Pain Proposal: Improving the Current and Future Management of Chronic Pain. A European Consensus Report*.
- Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, 64(4), 401-406.
- Banister, S. D., Arnold, J. C., Connor, M., Glass, M., & McGregor, I. S. (2019). Dark Classics in Chemical Neuroscience:  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. *ACS Chem. Neurosci*, 10(5), 2160-2175. doi:DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00651
- Battista, N., Di Tommaso, M., Bari, M., & Maccarrone, M. (2012). The endocannabinoid system: an overview. *Front.Behav.Neurosci.*, 6, 9.
- Becker, A., Becker, M., & Engeser, P. (2013). DEGAM S1-Handlungsempfehlung: Chronischer Schmerz. *Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)*.
- Becker, S., & Diers, M. (2016). Chronischer Schmerz: Wahrnehmung, Belohnung und neurale Verarbeitung. *Schmerz*, 30, 395–406.
- Ben-Shabat, S., Frider, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M. H., Vogel, Z., Mechoulam, R. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol*, 353, 23-31.
- Berman, J. S., Symonds, C., & Birch, R. (2004). Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*, 112, 299–306.
- BfArM. (2017a). Begleiterhebung. Retrieved from [http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Begleiterhebung/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Begleiterhebung/_node.html) (27.03.2017)

- BfArM. (2017b). Cannabis als Medizin. Retrieved from [http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/\\_node.html;jsessionid=B20641A688E9FC337A371363E5B0E7D5.2\\_cid354](http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/_node.html;jsessionid=B20641A688E9FC337A371363E5B0E7D5.2_cid354) (27.03.2017)
- Bhattacharyya, S., Morrison, P. D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., McGuire, P. K. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 764-774. doi:10.1038/npp.2009.184.
- Bisogno, T. (2008). Endogenous cannabinoids: structure and metabolism. *J. Neuroendocrinol*, 20(1), 1-9.
- Bisogno, T., Hanus, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*, 134, 845-852.
- Bisogno, T., Melck, D., Bobrov, M. Y., Gretskaya, N. M., Bezuglov, V. V., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2000). N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J.*, 351 Pt(3), 817-824.
- Blake, D. R., Robson, P., Ho, M., Jubbs, R. W., & McCabe, C. S. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*.
- Bonica, J. J. (2001). *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Borsch, J. (2019). Tilray-Cannabis-Extrakte müssen nicht mehr in den Kühlschrank. Retrieved from <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/10/08-10-2019/tilray-cannabis-extrakte-muessen-nicht-mehr-in-den-kuehlschrank>
- Boyaji, S., Merkow, J., Elman, R. N. M., Kaye, A. D., Yong, R. J., & Urman, R. D. (2020). The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Springer Nature*, 24(4). doi:<https://doi.org/10.1007/s11916-020-0835-4>
- Boychuk, D. G., Goddard, G., Mauro, G., & Orellana, M. F. (2015). The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*, 29(1), 7-14. doi:10.11607/ofph.1274
- Breuer, B., Pappagallo, M., Knotkova, H., Guleyupoglu, N., Wallenstein, S., & Portenoy, R. K. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther.*, 29(9), 2022-2030.
- Brisbois, T. D., de Kock, I. H., Watanabe, S. M., Mirhosseini, M., Lamoureux, D. C., Chasen, M., Wismer, W. V. (2011). Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*, 22(9), 2086-2093.
- Broyd, S. J., van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry.*, 79(7), 557-567. doi:10.1016/j.biopsych.2015.12.002
- Brusco, A., Tagliaferro, P. A., Saez, T., & Onaivi, E. S. (2008). Ultrastructural localization of neuronal brain CB2 cannabinoid receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1139, 450-457.
- Buch, M., & Emery, P. (2002). The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist*, 9, 5-10.
- Bühning, P. (2016). Ärzte gegen Cannabisblüten. *DtschÄrztbl*, 3(109).
- Bundesministerium für Gesundheit. (2017a). Gesetz "Cannabis als Medizin" in Kraft getreten. Retrieved from <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2017/maerz/cannabis-als-medizin-inkrafttreten.html> (27.03.2017)
- Bundesministerium für Gesundheit. (2017b). Kontrollierter Anbau für gesicherte Qualität. Retrieved from <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2017/maerz/cannabisagentur.html> (27.03.2017)
- Bundestag. (2017). Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 6. März 2017. Teil I, Nr. 11. Retrieved from [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&jumpTo=bgbl117s0403.pdf#\\_bgbl\\_\\_%2F%2F%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl117s0403.pdf%27%5D\\_\\_1572855444866](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl117s0403.pdf#_bgbl__%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s0403.pdf%27%5D__1572855444866)
- Bussik, D., & Eckert-Lill, C. (2017). Cannabis als Medizin. Was kommt auf die Apotheken zu? *Pharmazeutische Zeitung*, 8.
- Cabral, G. A., Ferreira, G. A., & Jamerson, M. J. (2015). Endocannabinoids and the immune system in health and disease. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 185-211.
- Cabral, G. A., & Staab, A. (2005). Effects on the immune system. *Handb Exp Pharmacol.*, 168, 385-423.

- Callaway, J. C. (2004). Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica*, 140(1-2), 65-72.
- Carter, G. T., Flanagan, A. M., Earleywine, M., Abrams, D. I., Aggarwal, S. K., & Grinspoon, L. (2011). Cannabis in palliative medicine: improving care and reducing opioid-related morbidity. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, 28(5), 297-303. doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1049909111402318>
- Change Pain. (2020). Schmerzmessung und -dokumentation. Retrieved from [https://www.change-pain.de/grt-change-pain-portal/Start/Wissen/Schmerz-Grundlagen/Schmerzmessung/de\\_DE/303000552.jsp](https://www.change-pain.de/grt-change-pain-portal/Start/Wissen/Schmerz-Grundlagen/Schmerzmessung/de_DE/303000552.jsp)
- Chapman, D. (2009). Health-Related Databases. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 18(2), 148-149.
- Chitsaz, A., Janghorbani, M., Shaygannejad, V., Ashtari, F., Heshmatipour, M., & Freeman, J. (2009). Sensory complaints of the upper extremities in multiple sclerosis: relative efficacy of nortriptyline and transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clin J Pain*, 25(4), 281-285. doi:10.1097/AJP.0b013e318190862b
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press.
- Colizzi, M., & Bhattacharyya, S. (2017). Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition. *Curr Addict Rep.*, 4(2), 62-74. doi:10.1007/s40429-017-0142-2
- Conn, P. J., & Pin, J.-P. (1997). Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 205-237.
- Corey-Bloom, J., Wolfson, T., Gamst, A., Jin, S., Marcotte, T. D., Bentley, H., & Gouaux, B. (2012). Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*.
- Costa, B., Parolaro, D., & Colleoni, M. (1996). Chronic cannabinoid, CP-55,940, administration alters biotransformation in the rat. *Eur J Pharmacol*, 313, 17-24.
- Cota, D., Marsicano, G., Lutz, B., Vicennati, V., Stalla, G. K., Pasquali, R., & Pagotto, U. (2003). Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 289-301.
- Cree, B. A., Kornyeveva, E., & Goodin, D. S. (2010). Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, 68(2), 145-150. doi:10.1002/ana.22006
- Cremer-Schaeffer, P. (2019). *Cannabis als Medizin Erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung*. Retrieved from Leipzig: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Vortrag\\_Cannabis\\_Begleiterhebung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Vortrag_Cannabis_Begleiterhebung.pdf?__blob=publicationFile&v=3)
- Curran, H. V., Wiffen, P., Nutt, D. J., & Scholten, W. (2016). Cannabis and Cannabis Resin: Pre-Review Report. *World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eight Meeting, Geneva*.
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. T., Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558-1572. doi:10.1038/sj.npp.1300496
- Deadwyler, S. A., Hampson, R. E., Bennett, B. A., Edwards, T. A., Mu, J., Pacheco, M. A., Childers, S. R. (1993). Cannabinoids modulate potassium current in cultured hippocampal neurons. *Receptors Channels*, 1, 121-134.
- Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, & Lakha S F. (2015). Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*, 61, 372-381.
- Deshpande, A., Mailis-Gagnon, A., Zoheiry, N., & Lakha, S. F. (2015). Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*, 61, e372-381.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946-1949.
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraitetta, S., Trotta, A., Bonomo, M., Murray, R. M. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry.*, 2(3), 233-238. doi:10.1016/S2215-0366(14)00117-5
- Di Marzo, V., Bifulco, M., & De Petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov*, 3, 771-784.

- Di Marzo, V., Blumberg, P. M., & Szallasi, A. (2002). Endovanilloid signaling in pain. *Curr Opin Neurobiol*, 12, 372-379.
- Di Marzo, V., & Petrosino, S. (2007). Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr. Opin. Lipidol*, 18, 129-140.
- Dr. Jung, B. (2018). GKV-BERICHT: Tendenz steigend: Rund 80.000 Cannabis-Verordnungen im 1. Halbjahr 2018, BERLIN, 20.09.2018. Retrieved from <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/09/20/tendenz-steigend-rund-80-000-cannabis-verordnungen-im-ersten-halbjahr-2018/chapter:2>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113(1-2), 9-19. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012
- Ellis, R. J., Toperoff, W., Vaida, F., van den Brande, G., Gonzales, J., Gouaux, B., Hampton Atkinson, J. (2009). Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- EISOHLY, M. A., RADWAN, M. M., GUL, W., CHANDRA, S., & GALAL, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. In A. D. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, & J.-I. Kobayashi (Eds.), *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa* (pp. 1-36). Cham: Springer International Publishing.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids. *Luxembourg: Publications Office of the European Union*. doi:10.2810/979004
- Falah, M., Madsen, C., Holbech, J. V., & Sindrup, S. H. (2012). A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *European Journal of Pain*, 16(6), 860-869.
- Fantegrossi, W. E., Wilson, C. D., & Berquist, M. D. (2018). Pro-psychotic effects of synthetic cannabinoids: interactions with central dopamine, serotonin, and glutamate systems. *Drug Metab Rev.*, 50(1), 65-73. doi:10.1080/03602532.2018.1428343.
- Farquhar-Smith, W. P., Egertova, M., Bradbury, E. J., McMahon, S. B., Rice, A. S., & Elphick, M. R. (2000). Cannabinoid CB(1) receptor expression in rat spinal cord. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 15(6), 510-521.
- Fernandez-Ruiz, J., Berrendero, F., Hernandez, M. L., & Ramos, J. A. (2000). The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci*, 23, 14-20.
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 14(2), 162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
- Fitzcharles, M.-A., Baerwald, C., Ablin, J., & Häuser, W. (2016). Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis). *Der Schmerz*, 30, 47–61.
- Fitzcharles, M.-A., Ste-Marie, P. A., Häuser, W., Clauw, D. J., Jamal, S., Karsh, J., Walsh, Z. (2015). Efficacy, tolerability and safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *ACR*.
- Fitzcharles M A, Baerwald C, Ablin J, & Häuser W. (2016). Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis). *Der Schmerz*, 30, 47–61.
- Frank, B., Serpell, M. G., Hughes, J., Matthews, J. N. S., & Kapur, D. (2008). Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ (online)*.
- French, J., & Gronseth, G. (2008). Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *NEUROLOGY*, 71, 1634-1638.
- Gaetani, S., DiPasquale, P., Romano, A., Righetti, L., Cassano, T., Piomelli, D., & Cuomo, V. (2009). The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic and antidepressant drugs. 85, 57-72.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, 86, 1646-1647.
- Gatta-Cherifi, B., & Cota, D. (2015). Endocannabinoids and metabolic disorders. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 367-391.
- Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J.-Z., Xie, X.-Q., Zimmer, A. (2008). Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105(26), 9099-9104. doi:10.1073/pnas.0803601105
- Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, M. M., Helme, R. D., & Granges, G. (1994). Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 58, 185-193.

- Gilmore, S., Peakall, R., & Robertson, J. (2003). Short tandem repeat (STR) DNA markers are hypervariable and informative in *Cannabis sativa*: implications for forensic investigations. *Forensic Sci Int*, 131, 65.
- Giuffrida, A., & Piomelli, D. (2000). The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem Phys Lipids*, 108, 151-158.
- Glass, M., Dragunow, M., & Faull, R. L. M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience Letters*, 77(2), 299-318.
- Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 11(770).
- Gong, J. P., Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Liu, Q. R., Tagliaferro, P. A., Brusco, A., & Uhl, G. R. (2006). Cannabinoid CB2 receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.*, 1071, 10-23.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46, 1333-1343.
- Grandt, D., Lappe, V., & Schubert, I. (2018). BARMER Arzneimittelreport 2018. Retrieved from <https://www.barmer.de/blob/159166/e58bd511bd5f15f1d732dbe7f7cf852f/data/dl-report-komplett.pdf>
- Green, A. J., & de-Vries, K. (2010). Cannabis use in palliative care - an examination of the evidence and the implications for nurses. *Journal of Clinical Nursing*, 19(17-18), 2454-2462. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03274.x>
- Grotenhermen, F., & Müller-Vahl, K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(29-30), 495-501.
- Guindon, J., & Hohmann, A. G. (2008). Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol.*, 153(2), 319-334.
- Guindon, J., Lai, Y., Takacs, S. M., Bradshaw, H. B., & Hohmann, A. G. (2013). Alterations in endocannabinoid tone following chemotherapy-induced peripheral neuropathy: effects of endocannabinoid deactivation inhibitors targeting fatty-acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase in comparison to reference analgesics following cisplatin treatment. *Pharmacol Res.*, 67(1), 94-109.
- Guindon, J., Walczak, J. S., & Beaulieu, P. (2007). Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs*, 67, 2121-2133.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*, 336(924).
- Guzman, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer*, 3, 745-755.
- GW Pharma Ltd. (2010, 03.2015). Sativex Oromucosal Spray, Summary of Product Characteristics. Retrieved from <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23262> (27.03.2017)
- Habayeb, O. M., Bell, S. C., & Konje, J. C. (2002). Endogenous cannabinoids: metabolism and their role in re production. *Life Sci*, 70, 1963-1977.
- Haj-Dahmane, S., & Shen, R.-Y. (2011). Modulation of the Serotonin System by Endocannabinoid Signaling. *Neuropharmacology*, 61(3), 414-420.
- Hansen, H. S. (2010). Palmitoylethanolamide and other anandamide congeners. Proposed role in the diseased brain. *Exp.Neurol.*, 224, 48-55.
- Hanuš, L., Abu-Lafi, S., Frída, E., Breuer, A., Vogel, Z., Shalev, D. E., Mechoulam, R. (2001). 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7), 3662-3665.
- Hanuš, L., Gopher, A., Almog, S., & Mechoulam, R. (1993). Two new unsaturated fatty acid ethanolamides in brain that bind to the cannabinoid receptor. *J Med Chem.*, 36(20), 3032-3034.
- Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliatela-Scafati, O., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.*, 33(12), 1357-1392. doi:10.1039/c6np00074f
- Harbour, R., & Miller, J. (2001). A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ (online)*, 323(7308), 334-336.
- Häuser, W., Finn, D. P., & Kalso, E. (2018). European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic painmanagement. *Eur J Pain*, 22, 1547-1564.

- Häuser, W., Fitzcharles, M. A., Radbruch, L., & Petzke, F. (2017). Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in pain medicine and palliative care: an overview of systematic reviews and of prospective observational studies. *Deutsches Ärzteblatt International*, *114*, 627-634.
- Häuser, W., & Petzke, F. (2019). Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen. *Bundesgesundheitsblatt*, *62*(7), 836-844.  
doi:<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02966-2>
- Health Canada. (2013). Information for Health Care Professionals Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids.
- Herha, J. (1974). Haschisch und Marihuana-Eine Übersicht. *The Science of Nature*, *61*(2), 70-74.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience*, *11*(2), 563-583.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(5), 1932-1936.
- Higgins, J. P. T., & Green, S. (2011). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *The Cochrane Collaboration, Version 5.1.0*.
- Higgins, J. P. T., Lasserson, T., Chandler, J., Tovey, D., & Churchill, R. (2016). *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews. Standards for the conduct of new Cochrane Intervention Reviews*. London: Cochrane.
- Hillard, C. J. (2015). Endocannabinoids and the endocrine system in health and disease. *Handb Exp Pharmacol*, *231*, 317-339.
- Hillig, K. W. (2005). Genetic evidence for speciation in Cannabis (Cannabaceae). *Genet. Resour. Crop Evol.*, *52*, 161-180.
- Hively, R. L., Mosher, W. A., & Hoffmann, F. W. (1966). Isolation of trans- $\Delta^6$ -Tetrahydrocannabinol from Marijuana. *J. Am. Chem. Soc.*, *88*(8), 1832-1833. doi:<https://doi.org/10.1021/ja00960a056>
- Hoch, E., Friemel, C. M., & Schneider, M. (2019). *Cannabis: Potenzial und Risiko. Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Hohmann, A. G., Briley, E. M., & Herkenham, M. (1999). Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord. *Brain Research*, *822*(1-2), 17-25.
- Hohmann, A. G., & Herkenham, M. (1998). Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neuroscience Letters*, *252*(1), 13-16.
- Hohmann, A. G., & Herkenham, M. (1999a). Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience Letters*, *92*(4), 1171-1175.
- Hohmann, A. G., & Herkenham, M. (1999b). Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: A double-label in situ hybridization study. *Neuroscience Letters*, *90*(3), 923-931.
- Horvath, B., Mukhopadhyay, P., Hasko, G., & Pacher, P. (2012). The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am. J. Pathol.*, *180*, 432-442.
- Houtchens, M. K., Richert, J. R., Sami, A., & Rose, J. W. (1997). Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler.*, *3*(4), 250-253.
- Howlett, A. C. (2005). Cannabinoid receptor signaling Cannabinoids. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology*. (Vol. 168, pp. 53-79). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.*, *54*, 161-202.
- Howlett, A. C., Blume, L. C., & Dalton, G. D. (2010). CB1 Cannabinoid Receptors and their Associated Proteins. *Current Medicinal Chemistry*, *17*(14), 1382 - 1393. doi:DOI :  
10.2174/092986710790980023
- Hua, T., Vemuri, K., Nikas, S. P., Laprairie, R. B., Wu, Y., Qu, L., Liu, Z. J. (2017). Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1. *Nature*, *547*(7664), 468-471.  
doi:10.1038/nature23272.
- Huang, S. M., Bisogno, T., Trevisani, M., Al-Hayani, A., De Petrocellis, L., Fezza, F., Di Marzo, V. (2002). An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(12), 8400-8405.
- Ibeas Bih, C., Chen, T., Nunn, A. V., Bazelat, M., Dallas, M., & Whalley, B. J. (2015). Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.*, *12*(4), 699-730.  
doi:10.1007/s13311-015-0377-3.
- InSites Consulting. (2010). Pain Proposal Patient Survey August - September 2010. *Power Point, Funded by Pfizer Ltd*.

- International Association for the Study of Pain (IASP). (2012). *Unrelieved pain is a major global health-care problem*. Washington, DC.
- Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, & Einarson T R. (2007). Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current Medical Research and Opinion*, 23(1), 17-24.
- Iskedjian, M., Bereza, B., Gordon, A., Piwko, C., & Einarson, T. R. (2007). Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current Medical Research and Opinion*, 23(1), 17-24. doi:http://dx.doi.org/10.1185/030079906X158066
- Izzo, A. A., Muccioli, G. G., Ruggieri, M. R., & Schicho, R. (2015). Endocannabinoids and the digestive tract and bladder in health and disease. *Handb Exp Pharmacol.*, 231, 423-447.
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 17(1), 1-12.
- Jawahar R, Oh U, Yang S, & Lapane K L. (2013). A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs*, 73, 1711–1722.
- Jawahar, R., Oh, U., Yang, S., & Lapane, K. L. (2013). A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs*, 73, 1711–1722.
- Jensen, B., Chen, J., Furnish, T., & Wallace, M. (2015). Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. *Curr Pain Headache Rep.*, 19(10), 50.
- Jiang, H. E., Li, X., Zhao, Y. X., Ferguson, D. K., Hueber, F., Bera, S., Li, C. S. (2006). A new insight into Cannabis sativa (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. *J Ethnopharmacol*, 108, 414.
- Jochimsen, P. R., Lawton, R. L., VerSteeg, K., & Noyes, R. (1978). Effect of benzopyranoperidine, a  $\Delta$ -9-THC congener, on pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 24(2), 223-227.
- Johal, H., Devji, T., Chang, Y., Simone, J., Vannabouathong, C., & Bhandari, M. (2020). Cannabinoids in Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 13, 1-13. doi:https://doi.org/10.1177/1179544120906461
- Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., & Fallon, M. T. (2010). Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients With Intractable Cancer-Related Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- Johnson, J. R., & Potts, R. (2005). Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: a randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy, safety and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with cancer-related pain. *Edinburgh, Scotland*.
- Juottonen, K., Gockel, M., Silén, T., Hurri, H., Hari, R., & Forss, N. (2002). Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 98, 315-323.
- Kahan, M., Srivastava, A., Spithoff, S., & Bromley, L. (2014). Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain: preliminary recommendations. *Canadian Family Physician*, 60(12), 1083-1090.
- Kalman, S., Osterberg, A., Sörensen, J., Boivie, J., & Bertler, A. (2002). Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with i.v. morphine. *Eur J Pain*, 6(1), 69-80.
- Karst, M. (2019). Chronische Schmerzen - Wie und wann wirkt Cannabis? *Der Allgemeinarzt*, 9/2019, 48-52.
- Karst, M., Salim, K., Burstein, S., Conrad, I., Hoy, L., & Schneider, U. (2003). Analgesic Effect of the Synthetic Cannabinoid CT-3 on Chronic Neuropathic Pain A Randomized Controlled Trial. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 290, 1757-1762.
- Kathuria, S., Gaetani, S., Fegley, D., Valiño, F., Duranti, A., Tontini, A., Piomelli, D. (2003). Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med*, 9, 76-81.
- Killestein, J., Hoogervorst, E. L., Reif, M., Kalkers, N. F., Van Loenen, A. C., Staats, P. G., Polman, C. H. (2002). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *NEUROLOGY*, 58(9), 1404-1407.
- Köhler, H. A., Pabst, G., Müller, W., & Schmidt, C. F. (1887). *Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte* (Vol. Band 1): Köhler Franz Eugen,.
- Kolodny, A., Courtwright, D. T., Hwang, C. S., Kreiner, P., Eadie, J. L., Clark, T. W., & Alexander, G. C. (2015). The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annual review of public health*, 36, 559-574.
- Kowal, M. A., Hazekamp, A., & Grotenhermen, F. (2016). Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. *International Association for Cannabinoid Medicines*, 11, 1-18.

- Krceviski-Skvarc, N., Wells, C., & Häuser, W. (2018). Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *European Journal of Pain*, 22(3), 440-454.
- Kreitzer, A. C., & Regehr, W. G. (2001). Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron*, 29, 717-727.
- Kriese, U., Schumann, E., Weber, W. E., Beyer, M., Brühl, L., & Matthus, B. (2004). Oil content, tocopherol composition and fatty acid patterns of the seeds of 51 *C. sativa* L. genotypes. *Euphytica*, 137, 339.
- Kuipers, J. G., & Zeidler, H. (2008). Seropositive rheumatoide Arthritis. In Zeidler H, Zacher J, & Hiepe F (Eds.), *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie* (Vol. 2. Auflage, pp. 497-536): Springer, Berlin BE.
- Kumar, K. K., Shalev-Benami, M., Robertson, M. J., Hu, H., Banister, S. D., Hollingsworth, S. A., Skiniotis, G. (2019). Structure of a Signaling Cannabinoid Receptor 1-G Protein Complex. *Cell*, 176(3), 448-458. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.040>
- Langford, R. M., Mares, J., Novotna, A., Vachova, M., Novakova, I., Notcutt, W., & Ratcliffe, S. (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*.
- Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E., & Denovan-Wright, E. M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.*, 172(20), 4790-4805. doi:10.1111/bph.13250.
- Li, X., Hua, T., Vemuri, K., Ho, J. H., Wu, Y., Wu, L., Liu, Z. J. (2019). Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2. *Cell*, 176(3), 459-467. doi:10.1016/j.cell.2018.12.011.
- Lichtman, A. H., Dimen, K. R., & Martin, B. R. (1995). Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 119, 282-290.
- Loewe, S. (1950). Cannabiswirkstoffe und Pharmakologie der Cannabinole [(Active constituents of cannabis and pharmacology of the cannabinoids.) (In German.)]. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 211, 175-193.
- Loisl, D., & Puchner, R. (2008). *Diagnose Rheuma: Lebensqualität mit einer entzündlichen Gelenkerkrankung* (Vol. 2. Auflage): Springer, Wien W.
- Long, T., Wagner, M., Demske, D., Leipe, C., & Tarasov, P. E. (2016). Cannabis in Eurasia: Origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. *Vegetation History and Archaeobotany*, 25, 1-14.
- Lorenz, J., Grasedyck, K., & Bromm, B. (1996). Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100, 165-168.
- Lorenzetti, V., Solowij, N., & Yücel, M. (2016). The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol Psychiatry.*, 79(7), 17-31. doi:10.1016/j.biopsych.2015.11.013.
- Lynch, M. E., & Campbell, F. (2011). Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.*, 72(5), 735-744. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x
- Lynch, M. E., Cesar-Rittenberg, P., & Hohmann, A. G. (2014). A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Journal of Pain Symptom Management*, 47:166–17323742737.
- Lynch, M. E., Cesar-Rittenberg, P., & Hohmann, A. G. (2014). A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47, 166e173.
- Maccarrone, M., Gasperi, V., Catani, M. V., Diep, T. A., Dainese, E., Hansen, H. S., & Avigliano, L. (2010). The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. *Annu. Rev. Nutr.*, 30, 423-440.
- Mackie, K. (2006). Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 46, 101-122.
- Mackie, K., & Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 3825-3829.
- Mackie, K., Lai, Y., Westenbroek, R., & Mitchell, R. (1995). Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *J Neurosci*, 15, 6552-6561.

- Maihöfner, C., Handwerker, H. O., & Birklein, F. (2006). Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *NEUROLOGY*, *66*, 711-717.
- Maihöfner, C., Handwerker, H. O., Neundörfer, B., & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *NEUROLOGY*, *61*, 1707-1715.
- Maihöfner, C., Handwerker, H. O., Neundörfer, B., & Birklein, F. (2004). Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *NEUROLOGY*, *63*, 693-701.
- Mailleux, P., Parmentier, M., & Vanderhaeghen, J. J. (1992). Distribution of cannabinoid receptor messenger RNA in the human brain: An in situ hybridization histochemistry with oligonucleotides. *Neuroscience Letters*, *143*(1-2), 200-204.
- Maldonado, R., Baños, J. E., & Cabañero, D. (2016). The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*, *157*(1), 23-32.
- Marschall, U., L'hoest, H., & Hennig, B. (2018). Heilsbringer Cannabis - wirklich ein Segen für die Schmerzmedizin? Retrieved from <https://www.barmer.de/blob/165626/8ca56b2d83992b891bdff6f3eec01c93/data/dl-12-heilsbringer-cannabis---wirklich-ein-segen-fuer-die-schmerzmedizin-.pdf>
- Martín-Sánchez E, Furukawa T A, Taylor J, & Martin J L. (2009). Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Medicine*, *10*(8), 1353-1368.
- Martín-Sánchez, E., Furukawa, T. A., Taylor, J., & Martin, J. L. (2009). Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Medicine*, *10*(8), 1353-1368. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00703.x>
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, *346*(6284), 561-564.
- McPartland, J. M., Duncan, M., Di Marzo, V., & Pertwee, R. G. (2015). Are cannabidiol and  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.*, *172*(3), 737-753. doi:10.1111/bph.12944.
- McPartland, J. M., & Russo, E. B. (2014). Non-Phytocannabinoid Constituents of Cannabis and Herbal Synergy. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 280-295). Oxford University Press: Oxford, United Kingdom.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., et al. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*, *50*, 83-90.
- Mechoulam, R., & Hanus, L. (2002). Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem Phys Lipids*, *121*, 35-43.
- Mechoulam, R., Panikashvili, D., & Shohami, E. (2002). Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Mol Med*, *8*, 58-61.
- Meda Pharmaceuticals Inc. (2013). CESAMET (nabilone) Capsules for Oral Administration. Retrieved from [https://www.cesamet.com/pdf/Cesamet\\_PI\\_50\\_count.pdf](https://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf) (27.03.2017)
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*, *1*(3), 277-299.
- Merlin, M. D. (2003). Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the old world. *Econ Bot*, *57*, 295.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (2013). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2013. International Association for the Study of Pain (IASP), Task Force on Taxonomy, Seattle 1994.* Seattle.
- Michoulam, R., & Shvo, Y. (1963). Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, *19*, 2073-2078.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ (online)*, *339*. doi:10.1136/bmj.b2535
- Moore, R. A., Barden, J., Derry, S., & McQuay, H. J. (2008). Managing potential publication bias. In McQuay H J, Kalso E, & Moore R A (Eds.), *Systematic reviews in pain research: methodology refined* (pp. 15-24): IASP Press Seattle.
- Moreau de Tours, J. J. (1845). *Du Hachisch et de L'alienation mentale.* Paris: Librairie de Fortin, Masson et Ca.
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., Murray, R. M. (2009). The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med.*, *39*(10), 1607-1616. doi:10.1017/S0033291709005522.
- Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, & Häuser W. (2016). Cannabinoide in der palliativen Versorgung - Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit. *Der Schmerz*, *30*, 25–36.

- Mücke, M., Carter, C., Cuhls, H., Prüß, M., Radbruch, L., & Häuser, W. (2016). Cannabinoide in der palliativen Versorgung - Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit. *Der Schmerz*, 30, 25–36.
- Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., & Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3). doi:10.1002/14651858.CD012182.pub2
- Mukherjee, A., Roy, S. C., De Bera, S., Jiang, H. E., Li, X., Li, C. S., & Bera, S. (2008). Results of molecular analysis of an archaeological hemp (*Cannabis sativa* L.) DNA sample from North West China. *Genet. Resour. Crop Evol.*, 55, 481-485.
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65.
- Nakanishi, S. (1992). Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, 258, 597-603.
- Nakanishi, S. (1994). Metabotropic glutamate receptors synaptic transmission, modulation, and plasticity. *Neuron*, 13, 1031-1037.
- Narang, S., Gibson, D., Wasan, A. D., Ross, E. L., Michna, E., Nedeljkovic, S. S., & Jamison, R. N. (2008). Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy. *The Journal of Pain*, 9(3), 254-264.
- NCT00710424. (n.v.). A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Sativex in the Treatment of Subjects With Pain Due to Diabetic Neuropathy. *unveröffentlicht, GW Pharmaceuticals Ltd.*
- NCT00755807. (n.v.). Duloxetine in Patients With Central Neuropathic Pain Due to Multiple Sclerosis. *Eli Lilly and Company.*
- NCT01606176. (n.v.). A Multi Centre Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Comparison of the Effects of Cannabis Based Medicine Standardised Extracts Over 4 Weeks, in Patients With Chronic Refractory Pain Due to Multiple Sclerosis or Other Defects of Neurological Function. *unveröffentlicht, GW Pharmaceuticals Ltd.*
- NCT01606202. (n.v.). A study to investigate the effects of sublingual cannabis based medicine extracts on neuropathic pain associated with spinal cord injury. *unveröffentlicht, GW Pharmaceuticals Ltd.*
- NICE. (2006). Methods for the development of NICE public health guidance. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-k-examples-of-evidence-tables> (19.10.2017)
- Notcutt, W., Price, M., Miller, R., Newport, S., Phillips, C., Simmons, S., & Sansom, C. (2004). Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*, 59(5), 440-452.
- Noyes, R., Brunk, F., Baram, D. A., & Canter, A. (1975). Analgesic Effect of Delta-9-Tetrahydrocannabinol. *The Journal of Clinical Pharmacology.*
- Noyes, R., Brunk, S. F., Avery, D. A., & Canter, A. C. (1975). The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther*, 18(1), 84-89.
- Nurmikko, T. J., Serpell, M. G., Hoggart, B., Toomey, P. J., Morlion, B. J., & Haines, D. (2007). Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain.*
- O'Shaughnessy, W. B. (1840). New remedy for tetanus and other convulsive disorders. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 23, 153-155.
- OCEBM. (2011). Levels of Evidence Working Group, The Oxford Levels of Evidence 2. Retrieved from <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> (18.10.2017)
- Ohno-Shosaku, T., Maejima, T., & Kano, M. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron*, 29, 729-738.
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Gong, J. P., Patel, S., Meozzi, P. A., Myers, L., Uhl, G. R. (2008). Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: From mice to human subjects. *PLoS One*, 3(2), e1640.
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Gong, J. P., Patel, S., Perchuk, A., Meozzi, P. A., Uhl, G. R. (2006). Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1074, 514-536.
- Onaivi, E. S., Ishiguro, H., Sejal, P., Meozzi, P. A., Myers, L., Tagliaferro, P., Gardner, E. (2006). Methods to study the behavioral effects and expression of CB2 cannabinoid receptor and its gene transcripts in the chronic mild stress model of depression. *Methods in Molecular Medicine*, 123, 291-298.

- Pacifico, D., Miselli, F., Carboni, A., Moschella, A., & Mandolino, G. (2008). Time course of cannabinoid accumulation and chemotype development during the growth of *Cannabis sativa* L. . *Euphytica*, *160*, 231-240. doi:10.1007/s10681-007-9543-y
- Palazzo, E., Luongo, L., de Novellis, V., Rossi, F., & Maione, S. (2010). The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain. *Pharmaceuticals*, *3*, 2661-2673. doi:10.3390/ph3082661
- Parolaro, D., Massi, P., Rubino, T., & Monti, E. (2002). Endocannabinoids in the immune system and cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, *66*, 319-332.
- Pertwee, R. G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*, *74*, 129-180.
- Pertwee, R. G. (2001). Cannabinoid receptors and pain *Prog Neurobiol*, *63*, 569-611.
- Pertwee, R. G. (2004). Pharmacological and therapeutic targets for  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Euphytica*, *140*, 73-82.
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.*, *153*(2), 199-215.
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handb Exp Pharmacol*, *231*, 1-37.
- Pertwee, R. G., Griffin, G., Hanus, L., & Mechoulam, R. (1994). Effects of two endogenous fatty acid ethanolamides on mouse vasa deferentia. *Eur J Pharmacol.*, *259*(2), 115-120.
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P. H., Di Marzo, V., Elphick, M. R., Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol. Rev.*, *62*, 588-631.
- Pertwee, R. G., & Ross, R. A. (2002). Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, *66*, 101-121.
- Petzke F, Enax-Krumova E K, & Häuser W. (2016). Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen - Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien. *Der Schmerz*, *30*, 62–88.
- Petzke, F., Clauw, D. J., Ambrose, K., Khine, A., & Gracely, R. H. (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*, *105*, 403-413.
- Petzke, F., Enax-Krumova, E. K., & Häuser, W. (2016). Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen - Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien. *Der Schmerz*, *30*, 62–88.
- Pinsger, M., Schimetta, W., Volc, D., Hiermann, E., Riederer, F., & Pölz, W. (2006). Nutzen einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen – eine randomisierte kontrollierte Studie. *WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT*, *118*(11-12), 327–335.
- Piscitelli, F., & Di Marzo, V. (2015). The ever-expanding world of the endocannabinoids: A concise introduction. In Fattore L (Ed.), *Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease*: Elsevier.
- Pittler, M. H., & Ernst, E. (2008). Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: Systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, *24*(8), 731-733. doi:10.1097/AJP.0b013e3181759231
- Pleger, B., Tegenthoff, M., Ragert, P., Förster, A. F., Dinse, H. R., Schwenkreis, P., Maier, C. (2005). Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol*, *57*, 425-429.
- Poeck, K., & Hacke, W. (2006). *Neurologie* (Vol. 12. Auflage): Springer Heidelberg BW
- Portenoy, R. K., Ganae-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., Fallon, M. T. (2012). Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *The Journal of Pain*, *13*(5), 438-449.
- Porter, A. C., Sauer, J. M., Knierman, M. D., Becker, G. W., Berna, M. J., Bao, J., Felder, C. C. (2002). Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther.*, *301*(3), 1020-1024.
- Potter, D. J. (2004). Growth and morphology of medicinal cannabis. In G. W. Guy, B. A. Whittle, & P. Robson (Eds.), *Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. (pp. 17-54). Pharmaceutical Press London.
- Potter, D. J. (2009). The propagation, characterisation and optimisation of *Cannabis sativa* L. as a phytopharmaceutical. . *PhD King's College London*.
- Potter, D. J. (2014). A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Test Anal.*, *6*(1-2), 31-38. doi:10.1002/dta.1531.

- Puchner, R. (2012). *Rheumatologie aus der Praxis : ein Kurzlehrbuch der entzündlichen Gelenkerkrankungen mit Fallbeispielen* (Vol. 2. überarb. und erw. Auflage): Springer Wien W.
- Rácz, I., Nent, E., Erxlebe, E., & Zimmer, A. (2015). CB1 receptors modulate affective behaviour induced by neuropathic pain. *Brain Res Bull*, *114*, 42-48.
- Ralevic, V., Kendall, D. A., Randall, M. D., & Smart, D. (2002). Cannabinoid modulation of sensory neurotransmission via cannabinoid and vanilloid receptors: roles in regulation of cardio vascular function. *Life Sci*, *71*, 2577-2594.
- Rausch, R. (2017). Cannabis in der Apotheke. Retrieved from <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-8-2017/cannabis-in-der-apotheke>
- Robson, P. J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal.*, *6*(1-2), 24-30.
- Rog, D. J., Nurmikko, T. J., Friede, T., & Young, C. A. (2005). Randomized, controlled trial of cannabis based medicine in central pain in multiple sclerosis. *NEUROLOGY*, *65*, 812–819.
- Ross, R. A., Coutts, A. A., McFarlane, S. M., Anavi-Goffer, S., Irving, A. J., Pertwee, R. G., Scott, R. H. (2001). Actions of cannabinoid receptor ligands on rat cultured sensory neurones: Implications for antinociception. *Neuropharmacology*, *40*(2), 221-232.
- Ross, S. A., Mehmedic, Z., Murphy, T. P., & ElSohly, M. A. (2000). GC-MS analysis of the total Δ9-THC content of both drug- and fiber-type Cannabis seeds. *J. Anal. Toxicol.*, *4*, 715-717. doi:10.1093/jat/24.8.715
- Rossi, S., Mataluni, G., Codecà, C., Fiore, S., Buttari, F., Musella, A., Centonze, D. (2009). Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol.*, *16*(3), 360-366. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02496.x
- Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry and Biodiversity*, *4*(8), 1614-1648.
- Russo, E. B. (2016). Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends Pharmacol Sci.*, *37*(7), 594-605. doi:10.1016/j.tips.2016.04.005.
- Russo, E. B., & Hohmann, A. G. (2012). Role of cannabinoids in pain management. In Deer T R & Leong M S (Eds.), *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Behavioral Approaches: The AMERICAN ACADEMY OF PAIN MEDICINE Textbook on Patient Management*. Springer: New York NY.
- Russo, E. B., & Hohmann, A. G. (2014). Role of cannabinoids in pain management. In T. R. Deer, M. S. Leong, A. Buvanendran, V. Gordin, P. S. Kim, S. J. Panchal, & A. L. Ray (Eds.), *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches*. Berlin: Springer.
- Sackett, D. L., Straus, S. E., Richardson, W. S., Rosenberg, W., & Haynes, R. B. (2000). *Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM* (Vol. 2). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Sagar, D., Gaw, A. G., Okine, B., Woodhams, S., Wong, A., Kendall, D., & Chapman, V. (2009). Dynamic regulation of the endocannabinoid system: implications for analgesia. *Molecular Pain*, *5*, 59.
- Sagar, D. R., Burston, J. J., Woodhams, S. G., & Chapman, V. (2012). Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences*, *367*, 3300–3311.
- Sanudo-Pena, M. C., Strangman, N. M., Mackie, K., Walker, J. M., & Tsou, K. (1999). CB1 receptor localization in rat spinal cord and roots, dorsal root ganglion, and peripheral nerve. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, *20*(12), 1115-1120.
- Schaible, H.-G., & Weiss, T. (2003). Physiologie des Schmerzes und der Nozizeption. In van den Berg F (Ed.), *Angewandte Physiologie: Schmerzen verstehen und beeinflussen* (Vol. 1. Auflage, pp. 1-8): Thieme.
- Schlereth, T. (2019). Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Retrieved from [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2019/PDFs\\_Download/030114\\_LL\\_Neuropathische\\_Schmerzen\\_2019.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2019/PDFs_Download/030114_LL_Neuropathische_Schmerzen_2019.pdf)
- Schlimme, J., Rada, D., & Schneider, U. (2001). Cannabis consumption and its psychosocial effects in a comparison of different cultures *Fortschr Neurol Psychiatr*, *69*, 367-373.
- Schmidt, R. F., & Schaible, H.-G. (2006). *Neuro- und Sinnesphysiologie* (Vol. 5. Auflage): Springer, Berlin BE.
- Schneider, U., Seifert, J., Karst, M., Schlimme, J., Cimander, K., & Müller-Vahl, K. R. (2005). Das endogene Cannabinoidsystem: Therapeutische Implikationen der Cannabinoide bei neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt*, *76*, 1062-1076.
- Schultes, R. E., Klein, W. N., Plowman, T., & Lockwood, T. E. (1974). Cannabis: an example of taxonomic neglect. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*, *23*, 337-367.

- Schwenkreis, P., Janssen, F., Rommel, O., Pleger, B., Völker, B., Hosbach, I., Tegenthoff, M. (2003). Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *NEUROLOGY*, 61, 515-519.
- Sekar, K., & Pack, A. (2019). Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *Faculty Rev*, 8, 234.
- Selvarajah, D., Gandhi, R., Emery, C. J., & Tesfaye, S. (2010). Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial of Cannabis-Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*, 33, 128–130.
- Sendera, M., & Sendera, A. (2015a). Fibromyalgie *Chronischer Schmerz - Schulmedizinische, komplementärmedizinische und psychotherapeutische Aspekte* (pp. 87-91): Springer, Wien.
- Sendera, M., & Sendera, A. (2015b). Grundlagen und Gedanken zur Entstehung und Diagnostik *Chronischer Schmerz - Schulmedizinische, komplementärmedizinische und psychotherapeutische Aspekte* (pp. 4-10): Springer, Wien.
- Sendera, M., & Sendera, A. (2015c). Neuropathische Schmerzsyndrome *Chronischer Schmerz - Schulmedizinische, komplementärmedizinische und psychotherapeutische Aspekte* (pp. 105-111): Springer, Wien.
- Sendera, M., & Sendera, A. (2015d). Schmerz bei neurologischen Erkrankungen *Chronischer Schmerz - Schulmedizinische, komplementärmedizinische und psychotherapeutische Aspekte* (pp. 102-103): Springer, Wien.
- Sendera, M., & Sendera, A. (2015e). Tumorschmerz *Chronischer Schmerz - Schulmedizinische, komplementärmedizinische und psychotherapeutische Aspekte* (pp. 125-128): Springer, Wien.
- Serebriakova, T. Y., & Sizov, I. A. (1940). *Cannabinaceae Lindl.* (K. F. SSSR Ed. Vol. 5). USSR, Moscow-Leningrad.
- Serpell, M., Ratcliffe, S., Hovorka, J., Schofield, M., Taylor, L., Lauder, H., & Ehler, E. (2014). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*, 18, 999–1012.
- Serrano, A., & Parsons, L. H. (2011). Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacol. Ther.*, 132, 215-241.
- Shen, M., Piser, T. M., Seybold, V. S., & Thayer, S. A. (1996). Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *J Neurosci*, 16, 4322-4334.
- Sidló, Z., Reggio, P. H., & Rice, M. E. (2008). Inhibition of striatal dopamine release by CB1 receptor activation requires nonsynaptic communication involving GABA, H2O2, and KATP channels. *Neurochem Int.*, 52(1-2), 80-88.
- Skaper, S. D., & Di Marzo, V. (2012). Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607), 3193-3200.
- Skrabek, R. Q., Galimova, L., Ethans, K., & Perry, D. (2008). Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 9(2), 164-173.
- Small, E., & Cronquist, A. (1976). A practical and natural taxonomy for Cannabis. *Taxon*, 25, 405.
- Solaro, C., Boehmker, M., & Tanganelli, P. (2009). Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Journal of Neurology*, 256(10), 1773-1774.
- Solaro, C., Restivo, D., Mancardi, G. L., & Tanganelli, P. (2007). Oxcarbazepine for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Neurological Sciences*, 28(3), 156-158.
- Spitzenverband Bund der Krankenkassen. (2019a). Sonderbeilage zur GKV-Arzneimittel-Schnellinformation für Deutschland, Bruttoumsätze und Verordnungen Cannabinoidhaltigen Fertigarzneimitteln und Zubereitungen von Januar bis Dezember 2018. Retrieved from [https://www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/quartalsberichte/2018/q4\\_19/Bundesbericht\\_GAmSi\\_201812\\_konsolidiert\\_Sonderbeilage\\_Cannabis.pdf](https://www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/quartalsberichte/2018/q4_19/Bundesbericht_GAmSi_201812_konsolidiert_Sonderbeilage_Cannabis.pdf)
- Spitzenverband Bund der Krankenkassen. (2019b). Sonderbeilage zur GKV-Arzneimittel-Schnellinformation für Deutschland, Bruttoumsätze und Verordnungen Cannabinoidhaltigen Fertigarzneimitteln und Zubereitungen von Januar bis März 2019. Retrieved from [https://www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/quartalsberichte/2019/q1\\_19/Bundesbericht\\_GAmSi\\_201903\\_konsolidiert\\_Sonderbeilage\\_Cannabis.pdf](https://www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/quartalsberichte/2019/q1_19/Bundesbericht_GAmSi_201903_konsolidiert_Sonderbeilage_Cannabis.pdf)
- Staquet, M., Gantt, C., & Machin, D. (1978). Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*, 23(4), 397-401.
- Starowicz, K., & Finn, D. P. (2017). Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. In David Kendall & Stephen P.H. Alexander (Eds.), *Cannabinoid Pharmacology* (Vol. 80, pp. 437-475). Elsevier.

- Stockings, E., Campbell, G., Hall, W. D., Nielsen, S., Zagic, D., Rahman, R., Degenhardt, L. (2018). Cannabis and Cannabinoids for the Treatment of People with Chronic Non-Cancer Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled and Observational Studies. *Pain*, 159(10), 1932-1954. doi:0.1097/j.pain.0000000000001293
- Stout, J. M., Boubakir, Z., Ambrose, S. J., Purves, R. W., & Page, J. E. (2012). The hexanoyl-CoA precursor for cannabinoid biosynthesis is formed by an acyl-activating enzyme in *Cannabis sativa* trichomes. *Plant J.*, 71, 353-365. doi:10.1111/j.1365-313X.2012.04949.x
- Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.*, 24(21), 3394-3400.
- Suarez, J., Bermudez-Silva, F. J., Mackie, K., Ledent, C., Zimmer, A., Cravatt, B. F., & Rodriguez de Fonseca, F. (2008). Immunohistochemical description of the endogenous cannabinoid system in the rat cerebellum and functionally related nuclei. *The Journal of Comparative Neurology*, 509(4), 400-421.
- Svensden, K. B., Jensen, T. S., & Bach, F. W. (2004). Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ (online)*.
- Szabo, B., & Schlicker, E. (2005). Effects of cannabinoids on neurotransmission. *Handb Exp Pharmacol.*, 168, 327-365.
- Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. (1994). *Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* Vol. 2. Auflage. Merskey H & Bogduk N (Eds.),
- Thomas, B. F., Wei, X., & Martin, B. R. (1992). Characterization and autoradiographic localization of the cannabinoid binding site in rat brain using [3H]11-OH-delta 9-THC-DMH. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 263(3), 1383-1390.
- Tilray Deutschland GmbH. (2017). Extrakte ermöglichen orale Darreichung ohne Rauch oder Inhalation. Retrieved from <https://www.tilray.de/updates-/2017/10/24/tilray-bringt-erstmal-cannabis-vollspektrum-extrakte-nach-deutschland>
- Toth, C., Mawani, S., Brady, S., Chan, C., Liu, C., Mehina, E., Korngut, L. (2012). An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*, 153, 2073–2082.
- Tsou, K., Brown, S., Sanudo-Pena, M. C., Mackie, K., & Walker, J. M. (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 83(2), 393-411.
- Turcotte, D., Doupe, M., Torabi, M., Gomori, A., Ethans, K., Esfahani, F., Namaka, M. (2015). Nabilone as an Adjunctive to Gabapentin for Multiple Sclerosis-Induced Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*, 16, 149–159.
- Twitchell, W., Brown, S., & Mackie, K. (1997). Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol*, 78, 43-50.
- U.S. Food and Drug Administration. (2020). The FDA Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products. Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products>
- U.S. National Library of Medicine. (2017). Retrieved from <https://www.nlm.nih.gov/> (18.10.2017)
- US Food and Drug Administration. (2004). New Drug Application NDA 18-651/S-021: Marinol (dronabinol) Capsules. Retrieved from <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf> (27.03.2017)
- Van Der Stelt, M., Veldhuis, W. B., Maccarrone, M., Bär, P. R., Nicolay, K., Veldink, G. A., Vliegthart, J. F. (2002). Acute neuronal injury, excitotoxicity, and the endocannabinoid system. *Mol Neurobiol*, 26, 317-346.
- Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., Sharkey, K. A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 310(5746), 329-332.
- Vardeh, D., Mannion, R. J., & Woolf, C. J. (2016). Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *The Journal of Pain*, 17, T50-T69.
- Vavilov, N. I., & Bukinich, D. D. (1929). Zemledeľ'cheskii Afghanistan. Trudy po Prikladnoi Botanike. *Genetike i Seleksij*, 33, 378.

- Velasco, G., Sanchez, C., & Guzman, M. (2015). Endocannabinoids and cancer. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 449-472.
- Venance, L., Piomelli, D., Glowinski, J., & Giaume, C. (1995). Inhibition by anandamide of gap junctions and intercellular calcium signalling in striatal astrocytes. *Nature*, 376, 590-594.
- Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H., & Bateman, C. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.*, 10, 434-441.
- Wade, D. T., Robson, P., House, H., Makela, P., & Aram, J. (2003). A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.*, 17(1), 21-29.
- Waldvogel, H. H. (2001). *Analgetika Antinozizeptiva Adjuvanzien: Handbuch für die Schmerzpraxis* (Vol. 2. Auflage): Springer.
- Walitt, B., Klose, P., Fitzcharles, M. A., Phillips, T., & Häuser, W. (2016). Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7). doi:10.1002/14651858.CD011694.pub2
- Wallace, M. S., Marcotte, T. D., Umlauf, A., Gouaux, B., & Atkinson, J. H. (2015). Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *The Journal of Pain*, 16(7), 616-627.
- Walter, L., & Stella, N. (2004). Cannabinoids and neuroinflammation. *Br J Pharmacol.*, 141, 775-785.
- Ware, J. E., & Maruish, M. E. E. (1999). SF-36 Health Survey. The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment, 2nd ed. (pp. 1227-1246). *Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers*, xvi, 1507 pp.
- Ware, M. A., Fitzcharles, M.-A., Joseph, L., & Shir, Y. (2010). The Effects of Nabilone on Sleep in Fibromyalgia: Results of a Randomized Controlled Trial. *Anesthesia and analgesia*, 110, 604 – 610.
- Ware, M. A., Wang, T., Shapiro, S., Robinson, A., Ducruet, T., Huynh, T., Collet, J.-P. (2010). Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*.
- Weiss, T., & Schaible, H.-G. (2003). Strukturen der Nozizeption und der Schmerzverarbeitung. In van den Berg F (Ed.), *Angewandte Physiologie: Schmerzen verstehen und beeinflussen* (Vol. 1. Auflage, pp. 8-40): Thieme.
- Whiting P F, Wolff R F, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V, Kleijnen J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 313(24), 2456-2473.
- Whiting, P. F., Savovic, J., Higgins, J. P., Caldwell, D. M., Reeves, B. C., Shea, B., Churchill, R. (2016). ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*, 69, 225-234. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.06.005
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., J., K. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 313(24), 2456-2473.
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 313(24), 2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
- Wilsey, B., Marcotte, T., Deutsch, R., Gouaux, B., Sakai, S., & Donaghe, H. (2013). Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, 14(2), 136-148.
- Wilsey, B., Marcotte, T., Tsodikov, A., Millman, J., Bentley, H., Gouaux, B., & Fishman, S. (2008). A Randomized, Placebo Controlled Cross-Over Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. *Journal of Pain*.
- Wissel, J., Haydn, T., Muller, J., Brenneis, C., Berger, T., Poewe, W., & Schelosky, L. D. (2006). Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: A doubleblind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol.*, 253(10), 1337-1341.
- Wohlert, K. (2019, 05.03.2019). Cannabis: Medizin für Schwerkranken - ein Überblick. Retrieved from <https://www.tk.de/techniker/gesundheits-und-medizin/behandlungen-und-medizin/darreichungsformen-dosierung-2032612>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 33, 160-172.
- Woodhams, S. G., Chapman, V., Finn, D. P., Hohmann, A. G., & Neugebauer, V. (2017). The Cannabinoid System and Pain. *Neuropharmacology*, 15(124), 105-120. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.06.015.

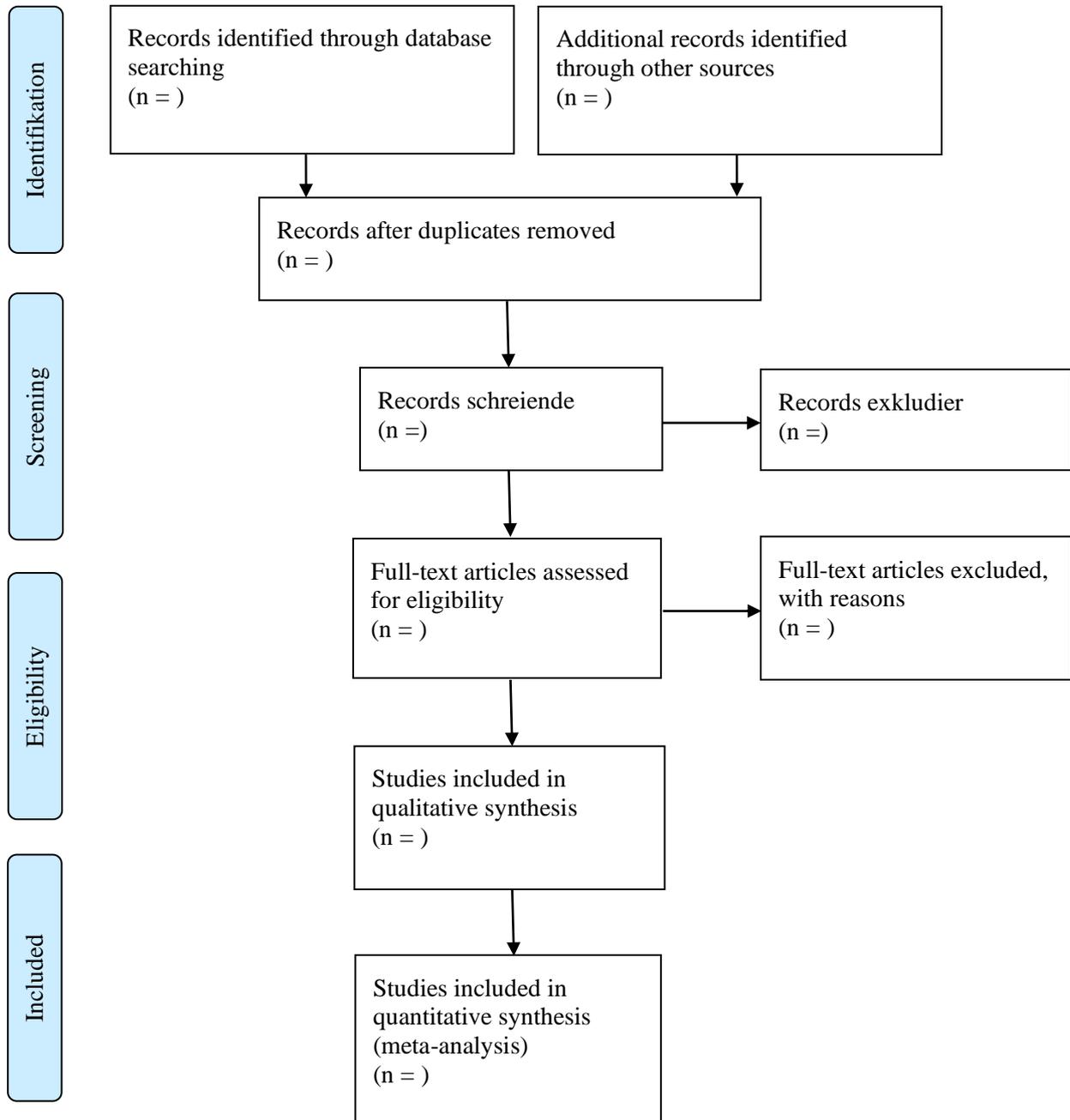
World Health Organization. (2018). WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf?ua=1>

Yücel, M., Lorenzetti, V., Suo, C., Zalesky, A., Fornito, A., Takagi, M. J., Solowij, N. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry.*, 6, e710. doi:10.1038/tp.2015.201

## 9. Anhang

### A1 Musterformular "PRISMA Flow Charts"

#### PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

## A2 Musterformular “ROBIS-Checkliste”

### ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews

#### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

##### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

##### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

##### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

<b>DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA</b>	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/PN/N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES</b>	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</b>	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection? Were sufficient study characteristics available for both review authors	Y/PY/PN/N/NI
3.2 and readers to be able to interpret the results?	Y/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI

Concerns regarding the synthesis and findings LOW/HIGH/UNCLEAR  
Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria		
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		
4. Concerns regarding the synthesis and findings		

## RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/PY/PN/N/NI

Risk of bias in the review RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A3 Musterformular "Tabelle der Evidenzgrade"

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

### Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

**How to cite the Levels of Evidence Table:** OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence", Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

\*OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

## A4 ROBIS-Checkliste: Whiting 2015

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews:** Whiting 2015

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

<b>DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA</b>	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	<input type="checkbox"/> LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES</b>	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	<input type="checkbox"/> LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</b>	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection? Were sufficient study characteristics available for both review authors	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
3.2 and readers to be able to interpret the results?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	<input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	<input type="checkbox"/> LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- 4.1 Did the synthesis include all studies that it should? Y/PY/PN/N/NI
- 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained? Y/PY/PN/N/NI
- 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? Y/PY/PN/N/NI
- 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis? Y/PY/PN/N/NI
- 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses? Y/PY/PN/N/NI
- 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis? Y/PY/PN/N/NI

Concerns regarding the synthesis and findings

LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	LOW	

## RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4? Y/PY/PN/N/NI
- B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? Y/PY/PN/N/NI
- C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance? Y/PY/PN/N/NI

Risk of bias in the review

RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A5 Evidence table for systematic reviews: Whiting 2015

### Evidence table for systematic reviews (Teil B)

#### Topic: Whiting 2015

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments		
Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence	Risk of bias ROBIS
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
Penny F. Whiting, 2015, Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis	SR	Randomized clinical trials (RCTs) were searched. If no RCTs were available for a particular indication or outcome Nonrandomized studies including uncontrolled studies (such as case series) with at least 25 patients were eligible. Thirty-four studies were parallel-group trials (4436 participants), and 45 were crossover trials (2026 participants). Four (5%) trials were judged at low risk of bias.	6462 participants 79 RCTs were included				Most studies suggested that cannabinoids were associated with improvements in symptoms, but these associations did not reach statistical significance in all studies. The SR based on the GRADE approach: <b>Adverse Events:</b> They were reported in 62 studies (127 reports). There was an increased risk of short-term AEs with cannabinoids, including serious AEs. Common AEs included dizziness, dry mouth, nausea, fatigue, somnolence, euphoria, vomiting, disorientation, drowsiness, confusion, loss of balance, and hallucination. There was no clear evidence for a difference in association (either beneficial or harmful) based on type of cannabinoids or mode of administration. Only 2 studies evaluated cannabis. There was no evidence that the effects of cannabis differed from other cannabinoids.	Both published and unpublished trials were eligible for inclusion. There were no date or language restrictions. An additional limitation of many included studies was their very small sample sizes. The synthesis combined a narrative discussion of individual study results with meta-analysis (for studies in which suitable data were available), supplemented by interpretation (following guidance of the GRADE Working Group). The included studies used a large variety of measures to evaluate outcomes, and even very similar outcomes were often assessed using different measures. A wide range of time points were reported in the included trials. Differences in form, combined with the variety of outcome measures and the broad indication groupings considered by this review, resulted in a very heterogeneous set of included studies, which meant that	1	LOW (4/4)

		55 (70%) were judged at high risk of bias, and 20 (25%) at unclear risk of bias						metaanalysis was not always possible or appropriate. A potential problem with RCTs using crossover designs is the possible unblinding due to strong treatment or AEs.  funded by the Swiss Federal Office of Public Health (FOPH) under grant agreement		
Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence	Risk of bias ROBIS
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
		RCT 3 Parallel group 1 cross-over 4 High risk of bias	255 (4) (4 reports)	HIV/AIDS: Antiretroviral regimen, loss of bodyweight	Marijuana (smoked)(max 3 cigarettes/day, 4% THC), Dronabinol (5mg-10mg/day)	Placebo, megestrol acetate (750mg/day)	<b>LOW QUALITY EVIDENCE:</b> There was some evidence that dronabinol is associated with an increase in weight when compared with placebo.			
		RCT 21 Cross-over 7 Parallel group 23 high risk of bias 5 unclear risk of bias	1772 (28) (37 reports)	Cancer patients, Nausea and vomiting due to chemotherapy	Nabilone (Cesamet)(2-10mg/day) THC (max 50mg/day, max. 14mg/m <sup>2</sup> every 4h) Nabiximols (sativex)(max 8 sprays in any 4h period/24h) Levonantradol (IM)(max 4mg/day) Dronabinol (marinol)(max 40mg/day)	Prochlorperazine, Hydroxyzine, Domperidone, Placebo, Chlorpromazine, Metoclopramide, Alizapride	<b>LOW QUALITY EVIDENCE:</b> The average number of patients showing a complete nausea and vomiting response was greater with cannabinoids (dronabinol or nabiximols) than placebo (47% vs 20%, OR, 3.82 [95% CI, 1.55-9.42]; 3 trials).			
		RCT 14 Parallel group 14 Cross-over 17 high risk of bias 9 unclear risk of bias 2 low risk of	2454 (28) (63 reports)	Chronic pain (neuropathy, rheumatoid arthritis, pain due to MS, cancer-related pain, chemotherapy induced pain,	THC (max 9,4% smoked), THC oromucosal 7%, THC capsules max 20mg, Nabiximols (Sativex) max 48 sprays/24h, Nabilone (Cesamet) max 4 capsules	Placebo, Gabapentin, Amitriptyline	<b>MODERATE QUALITY EVIDENCE:</b> Compared with placebo, cannabinoids were associated with a greater average number of patients showing reduction in pain (37% vs 31%; OR, 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]; 8 trials), a greater average reduction in numerical rating scale pain assessment (on a 0-10-point			

		bias		fibromyalgia,	0,25mg, CT3 capsules max 8 (10mg each), Dronabinol (Marinol) max 20mg/24h, Cannabis (3*53%) vaporised		scale; weighted mean difference [WMD], -0.46 [95%CI, -0.80 to -0.11]; 6 trials)			
<b>Bibliographic Reference</b>	<b>Theoretical approach</b>	<b>Study type and quality</b>	<b>Number of patients (studies)</b>	<b>Patient characteristics</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome measures and effect size</b>	<b>Comments (Source of funding)</b>	<b>OCEBM level of evidence</b>	<b>Risk of bias ROBIS</b>
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
		RCT 9 Parallel group 5 Cross-over 7 high risk of bias 5 unclear risk of bias 2 low risk of bias	2280 (14) (33 reports)	Spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia	Nabiximols (Sativex) max 48 sprays/24h, THC 800mg cigarette, Dronabinol (Marinol) max 10mg/day, THC/CBD capsules max 30mg/24h, Nabilone (Cesamet) max 1mg/24h, novel oral formulation of delta 9-THC	Placebo	<b>MODERATE QUALITY EVIDENCE:</b> There was a average reduction in the Ashworth spasticity scale (WMD, -0.36 [95%CI, -0.69 to -0.05]; 7 trials)			
		0	0	Depression			<b>VERY LOW QUALITY EVIDENCE</b> no effect (nabiximols)			
		RCT Parallel group High risk of bias	24 (1) (1 report)	Anxiety disorder	Cannabidiol 600mg	Placebo	<b>VERY LOW QUALITY EVIDENCE</b> improvement in anxiety as assessed by a public speaking test			
		RCT 1 Parallel group 1 Cross-over 1 high risk of bias 1 low risk of bias	54 (2) (5 reports)	Sleep disorder (OSAS, fibromyalgia)	Dronabinol (Marinol) max 10mg/24h, Nabilone (Cesamet) 0,5mg/day	Placebo, Amitriptyline 10mg/24h	<b>LOW QUALITY EVIDENCE:</b> Cannabinoids were associated with a greater average improvement in sleep quality (WMD, -0.58 [95% CI, -0.87 to -0.29]; 8 trials) and sleep disturbance (WMD, -0.26 [95%CI, -0.52 to 0.00]; 3 trials).			
		RCT 1 Parallel group 1 Cross-over 2 high risk of bias	71 (2) (9 reports)	Psychosis (acute paranoid, schizophrenia)	CBD max 800mg/day	Placebo, Amisulpride max 800mg/day	<b>LOW QUALITY EVIDENCE:</b> no effect			

		RCT Cross-over Unclear risk of bias	6 (1) (1 report)	Glaucoma	THC oromucosal spray 5mg, CBD oromucosal spray max 40mg	Placebo	<b>VERY LOW QUALITY EVIDENCE:</b> no effect			
		RCT 1 Parallel group 1 Cross-over 1 high risk of bias 1 unclear risk of bias	36 (2) (7 reports)	Tourette syndrome	THC capsules max 10mg dose	Placebo	<b>LOW QUALITY EVIDENCE:</b> THC capsules may be associated with a significant improvement in tic severity in patients with Tourette syndrome.			

## A6 ROBIS-Checkliste: Petzke 2016

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews:** [Petzke 2016](#)

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

### DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

- |  |   |
|--|---|
| 1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.3 Were eligibility criteria unambiguous?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?           | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)? | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding specification of study eligibility criteria  LOW/ HIGH/ UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

- |  |   |
|--|---|
| 2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports? | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?                                   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?       | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?                                      | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies  LOW/ HIGH/ UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

- |  |   |
|--|---|
| 3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?<br>Were sufficient study characteristics available for both review authors | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.2 and readers to be able to interpret the results?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies  LOW/ HIGH/ UNCLEAR

Rationale for concern:

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- |  |  |
|--|--|
| 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?   | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding the synthesis and findings LOW/HIGH/UNCLEAR  
 Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	LOW	

## RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- |  |  |
|--|--|
| A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?        | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?         | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Risk of bias in the review RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A7 Evidence table for systematic reviews: Petzke 2016

### Evidence table for systematic reviews (Teil B)

#### Topic: Petzke 2016

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments		
Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence	Risk of bias ROBIS
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
F. Petzke 2016, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen	SR	15 RCTs 10 parallele Gruppen 4 Cross-over 1 EERW (Enriched-enrollment-randomized withdrawal)  2 Studien geringe und 13 Studien mäßige berichtete Methodische Qualität. 9 Studien Mindestens ein hohes Risiko eines Verzerrungs-	1619 (15)	Erwachsene, 4 Studien Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzsyndromen (meist MS), 3 Studien Patienten mit verschiedenen peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen, 2 Studien Patienten mit diabetischer Polyneuropathie, je 1 Studie Patienten bei neuropathischem Schmerz nach Rückenmarksverletzung, Plexusschädigung, bei HIV-	10 Studien Pflanzenbasiertes Spray aus Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (Maximaldosen Zwischen 32,5/30 und 130/120 mg/Tag), 3 Studien ein synthetisches Cannabinoid (2-mal Nabilon zwischen 1 und 5 mg/Tag, 1-mal Dronabinol zwischen 2,5 und 10 mg/Tag), 2 Studien Medizinalhanf (Konzentrationen des gerauchten Medizinalhanfs lagen	14 Studien Placebo, 1 Dihydrocodein (240 mg/Tag)	13 Studien mit parallelem bzw. Cross-over-Design: Cannabinoide waren Placebo in der Reduktion der Schmerzintensität mit einer SMD von -0,10 (95 %-KI: -0,20 - 0,00; $p = 0,05$ ; 13 Studien mit 1565 Teilnehmern), in der Häufigkeit einer $\geq 30$ %igen Schmerzreduktion mit einer RD von 0,10 [95 %-KI: 0,03-0,16; $p = 0,004$ ; 9 Studien mit 1346 Teilnehmern; „number needed to treat for additional benefit“ (NNTB): 14; 95 %-KI: 8-45] und in der Häufigkeit einer starken oder sehr starken globalen Verbesserung mit einer RD von 0,09 (95 %-KI: 0,01-0,17; $p = 0,02$ ; 7 Studien mit 1092 Teilnehmern; NNTB: 15; 95 %-KI: 8-58) überlegen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden und Placebo in der Häufigkeit einer $\geq 50$ %igen Schmerzreduktion (RD: 0,05 (95 %-KI: -0,00-0,11), $p = 0,07$ , $I^2 = 44$ %), in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SMD: 0,04 (-0,10-0,19), $p = 0,58$ , $I^2 = 58$ %) und in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen (RD: 0,01 (-0,01-0,03), $p = 0,43$ , $I^2 = 0$ %). Patienten unter Cannabinoiden brachen die Therapie häufiger wegen Nebenwirkungen ab [RD: 0,04; 95 %-KI: 0,01-0,07; $p = 0,009$ ; 11 Studien mit 1574 Teilnehmern; „number needed to treat for additional harm“ (NNTH): 19; 95 %-KI: 13-37], berichteten häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen (RD: 0,38; 95 %-KI: 0,18-0,58; $p = 0,0003$ ; 9 Studien mit 1304 Teilnehmern; NNTH: 3; 95 %-KI: 2-4) und ebenso psychiatrische Nebenwirkungen (RD: 0,11; 95 %-KI: 0,06-0,16; $p < 0,0001$ ; 9 Studien mit 1304 Teilnehmern; NNTH: 8; 95 %-KI: 7-12). EERW-Design: Es fanden sich keine statistisch	Mehrzahl der Patienten waren auf einer stabilen Dosis anderer Analgetika (meist NSAR, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opiode). 9 Studien wurden vom Hersteller des Cannabisprodukts gefördert (positiven Effekte v. a. in den industriell gesponserten Studien nachweisbar). Die berücksichtigten neuropathischen Schmerzdiagnosen gehen häufig mit einer eingeschränkten Effektivität analgetischer Maßnahmen einher, sodass für das untersuchte Patientenkollektiv von einer nicht ausreichend kontrollierten Schmerzsituation trotz Vorbehandlung ausgegangen werden kann. Möglicher Bias in Bezug	1	LOW (4/4)

		fehlers		assoziierter Neuropathie, nach Trauma/ Operation, nach Chemotherapie, mit gemischten zentral-peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen	zwischen 4 und 9,4 %  7 Studien Dauer < 4 Wochen, 6 eine Dauer von 4–12 Wochen, 2 eine Dauer von 12–24 Wochen		signifikanten Unterschiede zwischen THC/CBD und Placebo in der 50 %igen Schmerzreduktion (eine Studie, 26 Teilnehmer; $p = 0,12$ ), in der durchschnittlichen Reduktion der Schmerzintensität [2 Studien/68 Teilnehmer; SMD: $0,73 (-1,58-0,12)$ , $p = 0,09$ , $I^2 = 63\%$ ], der Abbruchrate wegen Nebenwirkungen [2 Studien, 68 Teilnehmer; RD: $0,03 (-0,12-0,06)$ , $p = 0,57$ , $I^2 = 0\%$ ], der Rate schwerer Nebenwirkungen [2 Studien, 68 Teilnehmer; RD: $0,04 (-0,07-0,14)$ , $p = 0,51$ , $I^2 = 0\%$ ], der Rate zentralnervöser Nebenwirkungen (eine Studie, 42 Teilnehmer; $p = 0,20$ ) und der Rate psychiatrischer Nebenwirkungen (eine Studie, 42 Teilnehmer; $p = 1,00$ ). THC/CBD war Placebo in der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion (eine Studie, 26 Teilnehmer; $p = 0,006$ ) und in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Überlegenheit THC/CBD; 1 Studie, 42 Teilnehmer; $p < 0,0001$ ) statistisch signifikant überlegen. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nabilon und Dihydrocodein in der $\geq 30\%$ igen bzw. $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion (beide $p = 1,0$ ), in der Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität ( $p = 0,79$ ) und der Abbruchrate wegen Nebenwirkungen ( $p = 0,21$ ). Statistische Unterschiede in den definierten Subgruppen waren signifikant für die deutliche globale Besserung ( $p = 0,03$ ), gesundheitsbezogene Lebensqualität ( $p = 0,02$ ), zentralnervöse Nebenwirkungen ( $p < 0,0001$ ) und psychiatrische Nebenwirkungen ( $p = 0,002$ ). Eine statistisch signifikante deutliche globale Verbesserung des Allgemeinbefindens fand sich nur beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarksverletzung. Eine statistisch signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fand sich nur bei der chemotherapieinduzierten Polyneuropathie. Eine statistisch signifikante Abbruchrate wegen Nebenwirkungen fand sich nur beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarksverletzung, diabetischer Polyneuropathie und gemischten peripheren und zentralen Schmerzsyndromen. Eine statistisch signifikante höhere Rate an psychiatrischen Nebenwirkungen fand sich bei allen Subgruppen außer beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarksverletzung. THC/CBD war Placebo in der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion signifikant überlegen. In der durchschnittlichen Schmerzreduktion war keines der drei	auf Vorerfahrungen mit Cannabinoiden in den Studien mit Medizinalhanf.		
--	--	---------	--	--	---	--	--	--	--	--

							<p>Cannabinoide Placebo statistisch signifikant überlegen. THC/CBD, nicht jedoch Nabilon und Medizinalhanf waren mit einer statistisch signifikant höheren Rate an Abbrüchen wegen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo assoziiert. THC/CBD und Nabilon, nicht jedoch Medizinalhanf, waren mit einer statistisch signifikant höheren Rate an zentralnervösen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo assoziiert. Cannabinoide waren Placebo in der Wirksamkeit geringfügig überlegen, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen. Hinsichtlich der Sicherheit im Studienzeitraum ergab sich kein Unterschied.</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## A8 ROBIS-Checkliste: Fitzcharles 2016

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews:** Fitzcharles 2016

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

### DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| 1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?  | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 1.3 Were eligibility criteria unambiguous?   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?           | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)? | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |

Concerns regarding specification of study eligibility criteria  LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| 2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports? | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?                                   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?       | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?                                      | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies  LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| 3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?<br>Were sufficient study characteristics available for both review authors | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.2 and readers to be able to interpret the results?   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?  | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?  | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies  LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- |  |   |
|--|---|
| 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding the synthesis and findings  LOW/ HIGH/ UNCLEAR  
 Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	LOW	

### RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- |  |   |
|--|---|
| A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?        | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?         | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Risk of bias in the review RISK:  LOW/ HIGH/ UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A9 Evidence table for systematic reviews: Fitzcharles 2016

### Evidence table for systematic reviews (Teil B)

#### Topic: Fitzcharles 2016

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments			
	Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence	Risk of bias ROBIS
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	
Fitzcharles 2016, Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis)	SR	RCTs 2 FMS (1 cross-over, 1 parallel group), 1 chronic spinal pain (neck, thoracic, and low back) (cross-over), 1 RA (parallel group)  3 low study quality, 1 high study quality  4 Third-tier evidence	159 (4)					Cannabinoids were generally well tolerated across all studies but with frequent reports of troublesome side effects that included dizziness, drowsiness, nausea, and dry mouth. Only one serious adverse event attributable to cannabinoid treatment, a fracture following a fall due to dizziness.	low quantity and quality of data. cannabis in various forms. This systematic review is an update and expansion of a systematic review mandated by the Canadian Rheumatology Association (CRA) and conducted in 2013. We found no completed RCT in OA.	1	LOW (4/4)
			FMS: 71(2)	mean age ranging between 26 and 76 years, continued pain despite the use of other oral medications or self-reported chronic insomnia (ACR 1990 classification criteria)	Nabilone (increased from 0.5 to 1 mg/day at bedtime and from 0.5 to 1 mg twice a day), Duration: 4 and 2 weeks. There was a 2-week washout between phases in the crossover study	Placebo, amitriptyline	in pain, anxiety, health-related quality of life, fatigue and depression no significant difference between nabilone and placebo. nabilone had statistically significant better effects on sleep than amitriptyline. No significant differences between the two drugs were noted for pain, health-related quality of life and Profile of Mood States.	preponderance of women (ca 90 %)			
			chronic spinal pain: 30 (1)	patients with back (neck, low back, and thoracicspine) pain due to various noncancer-related pathologies. mean age 55 years	Nabilone flexible (0.25–1 mg/d), previous analgesic medication was continued unchanged. 4 weeks for each period plus a 5-	placebo	nabilone was superior to placebo in reducing current spine pain, but not average pain over a 4-week period, and with no change in limitation of health-related quality of life.	71 % were women			

					week washout					
			RA: 58(1)	mainly middle-aged women. diagnosis of RA meeting ACR criteria, active arthritis not adequately controlled by standard medication	oromucosal spray, each activation delivering 2.7 mg THC (Tetrahydrocannabinol) and 2.5 mg CBD (Cannabidiol), increasing dose, Duration: 3 weeks	placebo	THC/CBD was superior to placebo in reducing selected parameters of pain, including morning pain on movement and at rest, and present pain, and in improving quality of sleep and the DAS 28.			

## A10 ROBIS-Checkliste: Mücke 2016

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews: Mücke 2016**

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

<b>DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA</b>	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES</b>	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</b>	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection? Were sufficient study characteristics available for both review authors	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.2 and readers to be able to interpret the results?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- |  |  |
|--|--|
| 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |
| 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |
| 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |
| 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?   | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |
| 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |
| 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding the synthesis and findings

LOW /  HIGH /  UNCLEAR

Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	LOW	

## RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- |  |  |
|--|--|
| A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?        | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |
| B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |
| C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?         | <input checked="" type="checkbox"/> Y / <input type="checkbox"/> PY / <input type="checkbox"/> PN / <input type="checkbox"/> N / <input type="checkbox"/> NI |

Risk of bias in the review

RISK:  LOW /  HIGH /  UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

# A11 Evidence table for systematic reviews: Mücke 2016

## Evidence table for systematic reviews (Teil B)

### Topic: Mücke 2016

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments		
	Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies) [4]	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
Mücke 2016, Cannabinoide in der palliativen Versorgung	SR	RCTs 3 Studien eine mäßige und 6 Studien eine geringe methodische Qualität	1561 Patienten (9) 5 Studien Tumor-erkrankung (758 Teilnehmer), 3 HIV-Erkrankung (251 Teilnehmer) 1 Morbus Alzheimer (15 Teilnehmer)	Patienten jeden Alters mit der Diagnose einer fortgeschrittenen oder endgradigen Krankheit (z. B. Tumor-erkrankung, Demenz, HIV/„acquired immune deficiency syndrome“ (AIDS), Herz-, Lungen- und Leber-erkrankungen)	6 Studien THC (Dronabinol), 3 Studien Mischung aus THC und CBD, 1 Studie pflanzliches Cannabis  Dauer: Tumor-erkrankung Median bei 8 Wochen, HIV-Erkrankung 6 Wochen, Alzheimer-Studie 2-mal 6 Wochen	Placebo oder Megestrol	Tumorpatienten: Cannabinoide dem Placebo in der $\geq 30$ %igen Schmerzreduktion [RD: 0,07; 95 % Konfidenzintervall (KI): - 0,01; 0,16; $p = 0,07$ ], Kalorienaufnahme (SMD: 0,2; 95 %-KI: - 0,66–1,06; $p = 0,65$ ) und Reduktion von Schlafstörungen (SMD: - 0,09; 95 %-KI: - 0,62–0,43; $p = 0,72$ ) nicht signifikant überlegen (mittlere Evidenz). HIV-Patienten: für Gewicht (SMD: 0,57; 95 %-KI: 0,22–0,92; $p = 0,001$ ) und Appetit (SMD: 0,57; 95 %-KI: 0,11–1,03; $p = 0,02$ ), nicht jedoch für Appetitsteigerung (SMD: 0,81; 95 %-KI: - 1,14–2,75; $p = 0,42$ ), Übelkeit/ Erbrechen (SMD: 0,20; 95 %-KI: - 0,03–0,44; $p = 0,09$ ) und gesundheitsbedingte Lebensqualität (SMD: 0,00; 95 %-KI: - 0,19–0,18; $p = 0,98$ ) signifikante Unterschiede zur Placebothherapie (niedrige Evidenz). Verträglichkeit: Auftreten von Schwindel sowie psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Halluzinationen oder Psychosen) (niedrige Evidenz): bei den Tumorpatienten kein signifikanter Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo (RD: 0,03; 95 %-KI: - 0,02–0,08; $p = 0,23$ bzw. RD: - 0,01; 95 %-KI: - 0,04–0,03; $p = 0,69$ ). Bei HIV-Patienten traten psychiatrische Erkrankungen signifikant häufiger unter Cannabinoiden als unter Placebo auf (RD: 0,05; 95 %-KI: 0,00–0,11; $p = 0,05$ ). Für Dronabinol vs. Megestrol bei tumorbedingter Anorexie wurde eine Überlegenheit der Megestroltherapie bezüglich der Appetitsteigerung (49 % zu 75 %; $p = 0,0001$ ), Gewichtszunahme (3 % zu 11 %; $p = 0,02$ ), gesundheitsbedingten Lebensqualität ( $p = 0,003$ ) und Verträglichkeit ( $p = 0,03$ ) berichtet. In der Therapie der HIV bedingten Kachexie war Megestrol bezüglich der Gewichtszunahme ( $p = 0,0001$ ) signifikant besser als Dronabinol. In einer Alzheimer-Studie ( $n = 15$ ) konnte eine Überlegenheit von Dronabinol gegenüber Placebo in Bezug auf die Gewichtszunahme ermittelt werden. Im Vergleich von	Bei der Alzheimer Studie überwogen die männlichen Teilnehmer deutlich (90,8 %). Langzeitwirksamkeit, -verträglichkeit und -sicherheit können mit den vorliegenden Studien nur eingeschränkt beurteilt werden. geringe Teilnehmerzahlen bei einigen Subgruppen	1	Low (4/4)

							pflanzlichem Cannabis mit synthetischen Cannabinoiden konnten in einer Studie ( $n = 62$ ) keine Unterschiede festgestellt werden.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## A12 ROBIS-Checkliste: Deshpande 2015

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews: Deshpande 2015**

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

### DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

- |  |  |
|--|--|
| 1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?  | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |
| 1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?   | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |
| 1.3 Were eligibility criteria unambiguous?   | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |
| 1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?           | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |
| 1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)? | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |

Concerns regarding specification of study eligibility criteria LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

- |  |  |
|--|--|
| 2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports? | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI  |
| 2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?                                   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI  |
| 2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?       | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |
| 2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?                                      | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |
| 2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?   | Y/ <input type="checkbox"/> PY/PN/N/NI |

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| 3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?<br>Were sufficient study characteristics available for both review authors | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.2 and readers to be able to interpret the results?   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?  | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?   | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |
| 3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?  | <input type="checkbox"/> Y/PY/PN/N/NI |

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- |  |  |
|--|--|
| 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?   | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?  | Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input checked="" type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI                          |
| 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding the synthesis and findings

LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	LOW	

## RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- |  |  |
|--|--|
| A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?        | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?         | <input checked="" type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Risk of bias in the review

RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A13 Evidence table for systematic reviews: Deshpande 2015

### Evidence table for systematic reviews (Teil B)

#### Topic: Deshpande 2015

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments		
	Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
Deshpande 2015, Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials	SR	6 RCTs (5 cross-over)  5 high quality 1 low quality (Jadad)	226 (6)	adults (mean age of 45 to 50 years across trials) with chronic neuropathic pain  2 HIV-associated neuropathy 1 posttraumatic neuropathy 2 mixed neuropathic conditions 1 MS	The total daily delta-9-THC consumed during the trials ranged between a low of 1.875 mg per day and a high of 34 mg per day (5 smoked cannabis, 1 vaporized)  duration varied from 17 days to 8 weeks	Placebo	the use of medical marijuana in the management of CNCP of primarily neuropathic origin was associated with a reduction in pain and a number of short-term neurocognitive adverse effects. While statistical reduction in pain was reported in all studies in this review, a more fundamental outcome is clinically meaningful pain reduction (a decrease of 2 points on a 0-to-10 numerical pain rating or a 30% improvement in pain intensity); only 3 of the 6 studies reported positive findings in this respect. Most of the studies employed medical marijuana as an adjunct to participants' existing opioids and adjuvant medications, suggesting it might only have a role in refractory pain in conjunction with other analgesics. Neurocognitive adverse effects such as learning, memory, and psychomotor deficits are common even with low-dose, short-term use of medical marijuana but they appear well tolerated.	5 trials that allowed participants to continue to use opioids, anticonvulsants, and antidepressants reported that more than 50% of participants used concomitant opioids. short duration, variability in dosing and strength of delta-9-tetrahydrocannabinol, lack of functional outcomes, heterogeneity of interventions and outcome variables	1	Low (4/4)

## A14 ROBIS-Checkliste: Jawahar 2013

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews: Jawahar 2013**

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

<b>DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA</b>	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES</b>	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</b>	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection? Were sufficient study characteristics available for both review authors	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.2 and readers to be able to interpret the results?	Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- |  |  |
|--|--|
| 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y / PY / PN / N / NI |
| 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  | <input checked="" type="checkbox"/> Y / PY / PN / N / NI |
| 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? | <input checked="" type="checkbox"/> Y / PY / PN / N / NI |
| 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?   | <input checked="" type="checkbox"/> Y / PY / PN / N / NI |
| 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?  | Y / <input checked="" type="checkbox"/> PY / PN / N / NI |
| 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?  | Y / <input checked="" type="checkbox"/> PY / PN / N / NI |

Concerns regarding the synthesis and findings  LOW / HIGH / UNCLEAR  
 Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	LOW	

## RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- |  |  |
|--|--|
| A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?        | <input checked="" type="checkbox"/> Y / PY / PN / N / NI |
| B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? | <input checked="" type="checkbox"/> Y / PY / PN / N / NI |
| C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?         | <input checked="" type="checkbox"/> Y / PY / PN / N / NI |

Risk of bias in the review RISK:  LOW / HIGH / UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A15 Evidence table for systematic reviews: Jawahar 2013

### Evidence table for systematic reviews (Teil B)

#### Topic: Jawahar 2013

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments			
Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence	Risk of bias ROBIS	
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	
Jawahar 2013, A Systematic Review of Pharmacological Pain Management in Multiple Sclerosis	SR	3 RCTS Nabiximol (2 Class 1 evidence, 1 Class 3 evidence)	565 Participants (3)	adults clinically diagnosed with MS, reported pain was a primary or secondary outcome	nabiximols, an oromucosal spray containing 2.7 mg of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and 2.5 mg cannabidiol (CBD)	Placebo	Class 1 trial in participants experiencing central pain reported improvement in pain scores compared with placebo (Cohen's d: -0.61); this effect was persistent in the Class 3 trial (Cohen's d: -0.13). Yet, the other Class 1 trial in nabiximols, which recruited participants experiencing spasticity, spasms, bladder problems, tremor, and/or non-musculoskeletal pain, reported no improvement in pain compared with placebo (Cohen's d: 0.93). The pooled effect size for cannabinoids (3 studies, 565 participants) was 0.08 (95 % CI: -0.74 to 0.89). While some studies showed promise for nabiximols, the meta-analyses did not support its use for pain reduction.	studies had poor reporting standards regarding allocation concealment techniques and compliance differences between treatment and comparison groups. short duration (< 4 months). did not reveal any studies of drug combinations.	1	Low (4/4)	
		1 RCT Dronabinol (Class 3 evidence)			24 (1)	dronabinol, an oral capsule of 2.5 mg of THC	Placebo				Class 3 trial reported improvement in pain scores compared with placebo for participants with central pain (Cohen's d: -0.6).
											Dizziness was the most commonly reported event for any trial, experienced by 20–58 % of participants in the intervention groups. Other adverse events included fatigue/somnolence, vertigo, and headaches.

## A16 ROBIS-Checkliste: Martín-Sánchez 2009

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews:** Martín-Sánchez 2009

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

<b>DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA</b>	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES</b>	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</b>	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection? Were sufficient study characteristics available for both review authors	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.2 and readers to be able to interpret the results?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	<input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	<input type="checkbox"/> LOW/ <input type="checkbox"/> HIGH/ <input type="checkbox"/> UNCLEAR
Rationale for concern:	

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- |  |              |
|--|--------------|
| 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?   | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?  | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?  | Y/PY/PN/N/NI |

Concerns regarding the synthesis and findings LOW/HIGH/UNCLEAR  
 Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW	
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	LOW	

### RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- |  |              |
|--|--------------|
| A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?        | Y/PY/PN/N/NI |
| B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? | Y/PY/PN/N/NI |
| C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?         | Y/PY/PN/N/NI |

Risk of bias in the review RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A17 Evidence table for systematic reviews: Martín-Sánchez 2009

### Evidence table for systematic reviews (Teil B)

#### Topic: Martín-Sánchez 2009

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments		
	Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
Martín-Sánchez 2009, Systematic Review and Meta-analysis of Cannabis Treatment for Chronic Pain	SR	RCTs Quality (Jadad): 12 studies with good or very good quality  Evidence level (SIGN) 14 studies high risk of bias 2 low risk of bias 2 very low risk of bias	809 (18)	with chronic pain of a pathological or traumatic origin, defined as constant or intermittent pain, for a minimum of 6 months	cannabinoid, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), extract of the complete plant or the active agent, Synthetic derivatives of THC, such as dronabinol, nabilone, or benzopyrano-peridine, a synthetic nitrogen analog of THC	Placebo	efficacy analysis (visual analog scales) displayed a difference in standardized means in favor of the cannabis arm of -0.61 (-0.84 to -0.37), with statistical homogeneity ( $I^2 = 0.0\%$ ; $P = 0.50$ ). For the analysis of harms, the following Odds Ratios (OR) and number needed to harm (NNH) were obtained: for events linked to alterations to perception, OR: 4.51 (3.05–6.66), NNH: 7 (6–9); for events affecting motor function, 3.93 (2.83–5.47), NNH: 5 (4–6); for events that altered cognitive function, 4.46 (2.37–8.37), NNH: 8 (6–12), OR of 4.11 (1.33–12.72), with a heterogeneity test statistic of $I^2 = 0\%$ ; $P = 0.79$ ; NNH = 8 (5, 19) for euphoria and 2.56 (0.66–9.92); $I^2 = 0\%$ ; $P = 0.49$ ; NNH = 29 (16, 253) for dysphoria.  cannabis treatment is moderately efficacious for treatment of chronic pain, but beneficial effects may be partially (or completely) offset by potentially serious harms.	Most of the studies included in this review had a crossover design. Yet this design may not be the most appropriate for clinical assessment of cannabinoid compounds if a correct wash-out period is not taken into consideration.  high number of sources of variability. short duration of the intervention.  (funded by the Spain National Drug Plan)	1	Low (4/4)

## A18 ROBIS-Checkliste: Iskedjian 2007

**ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews:** Iskedjian 2007

### Phase 1: Assessing relevance (Optional)

ROBIS is designed to assess the risk of bias in reviews with questions relating to interventions, aetiology, diagnosis and prognosis. State your overview/guideline question (target question) and the question being addressed in the review being assessed:

#### Intervention reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Intervention(s):		
Comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For aetiology reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients/Population(s):		
Exposure(s) and comparator(s):		
Outcome(s):		

#### For DTA reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients):		
Index test(s):		
Reference standard:		
Target condition:		

#### For prognostic reviews:

Category	Target question (e.g. overview or guideline)	Review being assessed
Patients:		
Outcome to be predicted:		
Intended use of model:		
Intended moment in time:		

Does the question addressed by the review match the target question?	YES/NO/UNCLEAR
--	----------------

## Phase 2: Identifying concerns with the review process

### DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

- |  |   |
|--|---|
| 1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.3 Were eligibility criteria unambiguous?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?           | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)? | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding specification of study eligibility criteria LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

- |  |   |
|--|---|
| 2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports? | Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI                          |
| 2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?                                   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?       | Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI                          |
| 2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?                                      | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

### DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

- |  |   |
|--|---|
| 3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?<br>Were sufficient study characteristics available for both review authors | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.2 and readers to be able to interpret the results?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?  | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?   | <input type="checkbox"/> Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI |
| 3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?  | Y/ <input type="checkbox"/> PY/ <input type="checkbox"/> PN/ <input type="checkbox"/> N/ <input type="checkbox"/> NI                          |

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

## DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

- |  |              |
|--|--------------|
| 4.1 Did the synthesis include all studies that it should?  | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?  | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?   | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?  | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?  | Y/PY/PN/N/NI |

Concerns regarding the synthesis and findings LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for concern:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW	
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	UNCLEAR	Type and duration of pain are not specified, only unpublished data from Bayer (sponsor of study) accepted
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW	
4. Concerns regarding the synthesis and findings	UNCLEAR	Not all data reported, data in tables and text differs

## RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

- |  |              |
|--|--------------|
| A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?        | Y/PY/PN/N/NI |
| B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? | Y/PY/PN/N/NI |
| C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?         | Y/PY/PN/N/NI |

Risk of bias in the review RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

Rationale for risk:

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

## A19 Evidence table for systematic reviews: Iskedjian 2007

### Evidence table for systematic reviews (Teil B)

#### Topic: Iskedjian 2007

Reviewer: Kathrin Schacherbauer

Abbreviations: SR – systematic review; n.r. – not reported; methodological rating SIGN: ++ - high quality, + acceptable, - low quality

Reference	Research parameters		Population		Intervention	Comparison	Outcomes	Additional comments		
Bibliographic Reference	Theoretical approach	Study type and quality	Number of patients (studies)	Patient characteristics	Intervention	Comparison	Outcome measures and effect size	Comments (Source of funding)	OCEBM level of evidence	Risk of bias ROBIS
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]
Iskedjian 2007, Meta-analysis of cannabis based treatments for Neuro-pathic and multiple sclerosis-related pain	SR	7 RCTs Good quality (Jadad criteria)	298 patients (222 treated, 76 placebo) (7 studies)	MS-related/ Neuro-pathic pain in adults $\geq 18$ years of age	6 cannabidiol/ THC buccal spray (with 196 observations), 5 cannabidiol ( $n = 41$ ), 3 dronabinol ( $n = 91$ ) for a total of 328 pairs of patient outcome measurements (the pairs being baseline and endpoint scores).	Placebo	<p>The cannabidiol/THC buccal spray decreased pain 1.7 +/- 0.7 points (<math>p = 0.018</math>), cannabidiol 1.5 +/- 0.7 (<math>p = 0.044</math>), dronabinol 1.5 +/- 0.6 (<math>p = 0.013</math>), and all cannabinoids pooled together 1.6 +/- 0.4 (<math>p &lt; 0.001</math>). Placebo reduced pain scores an average of 0.8 points, which was significantly different from zero (<math>p = 0.023</math>).</p> <p>However, it was noted that two of the studies allowed patients to freely use rescue medications. Removing those studies lowered the placebo effect to 0.6 point, which was not significantly different from zero (<math>p = 0.170</math>).</p> <p>All of the active drugs produced endpoint-baseline score reductions that were in excess of 1.5 points on the 11-point scale and all were statistically significant.</p> <p>At endpoint, cannabis preparations were superior to placebo, with a difference in effect size of 0.8 point (<math>p = 0.029</math>).</p> <p>Dizziness was the most commonly observed adverse event in the cannabidiol/THC buccal spray arms (39 +/- 16%), across all cannabinoid treatments (32.5 +/- 16%) as well as in the placebo arms (10 +/- 4%).</p>	Small number of trials and patients. It should be noted that, because many of the trials involved crossovers (often to multiple therapies), the numbers of observations often do not match the number of patients. The analgesic response to cannabinoids seems to be retained over time, at least for the 6–10 week followup period. No studies were found that examined longer time periods. Assumption that pain in MS and any neuropathic pain would be affected in the same manner. Specificity would be of lesser importance, since the patients are measuring their own pain relief. Therefore, if they use a reduction of 2 points in pain intensity on analog scales as a clinically relevant measure and 1.5 to indicate the minimum detectable difference for pain relief, then cannabinoids would all be considered efficacious for these types of patients.	1	Unclear (2/4)

## 10. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Oliver Pogarell bedanken, der mir diese Dissertation ermöglicht hat und mich eigenständig ohne zeitlichen Druck an dieser Arbeit schreiben ließ.

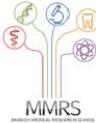
Ein besonderer Dank geht an Privatdozentin Dr. Eva Hoch für ihre wertvollen Ratschläge, konstruktive Kritik, motivierenden Worte und ihre hervorragende Betreuung und Unterstützung während meiner Dissertation.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der Projektgruppe „Cannabis: Potential und Risiken (CaPRis)“ für das Einarbeiten in mein Thema, ihre hilfreichen Anregungen und die gegenseitige Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines Studiums und der Doktorarbeit unterstützt haben.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

## 11. Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>				

**Schacherbauer Kathrin**  
(Name, Vorname)

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei bei chronischen Schmerzen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Garching, 30.12.2022

Ort, Datum

Kathrin Schacherbauer

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand