

## ORIGINALARBEIT

# Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien

Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Evidenz für die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin wird widersprüchlich beurteilt.

**Methode:** Systematische Übersicht (SR) von SR von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und von prospektiven Langzeitbeobachtungsstudien mit Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin. Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Medline von Januar 2009 bis Januar 2017. Bewertung der methodischen Qualität der SR mit AMSTAR-Instrument und der klinischen Relevanz quantitativer Datensynthesen nach den Standards der Cochrane Collaboration.

**Ergebnisse:** Von 750 identifizierten Arbeiten erfüllten 11 SR die Einschlusskriterien. Die methodische Qualität war hoch bei 3 und mäßig bei 8 SR. 2 prospektive Langzeitbeobachtungsstudien mit Medizinalhanf und 1 mit Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol-Spray (THC/CBD-Spray) wurden analysiert. Es besteht eine eingeschränkte Evidenz für den Einsatz von THC/CBD-Spray bei neuropathischen Schmerzen. Es besteht keine ausreichende Evidenz für Cannabinoide (Dronabinol, Nabilon, Medizinalhanf, THC/CBD-Spray) bei Tumorschmerzen, rheumatischen und gastrointestinalen Schmerzen oder bei Appetitlosigkeit bei Krebs und AIDS. Eine Therapie mit Cannabisprodukten ist mit zentralnervösen und psychiatrischen Nebenwirkungen verbunden.

**Schlussfolgerung:** Es besteht eine Diskrepanz zwischen der öffentlichen Wahrnehmung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisprodukten in der Schmerz- und Palliativmedizin und den Ergebnissen von systematischen Übersichtsarbeiten und prospektiven Beobachtungsstudien nach den Standards der evidenzbasierten Medizin.

### ► Zitierweise

Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F: Cannabinoids in pain management and palliative medicine—an overview of systematic reviews and prospective observational studies. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 627–34. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0627

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 10. März 2017 dürfen Ärzte Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen und bei fehlenden Therapiealternativen Cannabinoide zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnen – als getrocknete Blüten (sogenannter Medizinalhanf oder medizinisches Cannabis), standardisierte Extrakte (Rezepturarzneimittel Dronabinol, Fertigarzneimittel THC/CBD-Spray) oder synthetisch hergestellte Cannabisanaloga (Fertigarzneimittel Nabilon) (1) (*Kasten*). Kürzlich wurde in einem Beitrag im Deutschen Ärzteblatt ausgeführt, dass chronische – insbesondere neuropathische – Schmerzen, Spastik bei multipler Sklerose sowie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen als „etablierte“ Indikationen für Cannabis-basierte Medikamente gelten (2).

Systematische Übersichtsarbeiten (SR) mit quantitativer Analyse (Metaanalysen) von randomisierten klinischen Studien (RCT) und Übersichten von SR haben in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Evidenzgrad (3). Langzeitwirksamkeit und -risiken können durch prospektive Beobachtungsstudien beurteilt werden (4).

Ziel des Beitrags ist daher, mögliche Indikationen und auch Risiken von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin zu identifizieren, basierend auf systematischen Übersichtsarbeiten von RCT und prospektiven, längerfristigen ( $\geq 6$  Monate) Beobachtungsstudien.

## Methoden

Die Übersichtsarbeit wurde entsprechend der Empfehlungen der Pain Palliative and Supportive Care Group der Cochrane Collaboration (5), der Cochrane Collaboration zur Durchführung eines Cochrane Overview on Reviews (6) und des Joanna Briggs Institute zur Durchführung von Umbrella-Reviews (7) durchgeführt. Eine ausführliche Darstellung der Methode (Literatursuche, Einschlusskriterien, Endpunkte, methodische Qualität, Datenextraktion) findet sich im *eKasten*.

Die Analysemethoden und Einschlusskriterien wurden a priori definiert (PROSPERO 2017; CRD 42017058875).

Klinik Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken: Prof. Dr. med. Häuser

McGill University Health Centre, Division of Rheumatology and Alan Edwards Pain Management Unit, Montreal, Quebec, Canada: Prof. Fitzcharles, MRCP (UK), FRCP (C)

Zentrum für Palliativmedizin, Malteser Krankenhaus Seliger Gerhard Bonn/Rhein-Sieg: Prof. Dr. med. Radbruch

Schmerzmedizin, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Göttingen: Prof. Dr. med. Petzke

KASTEN

### Cannabishaltige Arzneimittel und deren Verfügbarkeit in Deutschland

- **medizinisches Cannabis (sogenannter Medizinalhanf)\***
  - Aktuell sind 14 Sorten von Cannabisblüten rezeptierbar, deren THC-Konzentrationen zwischen 1 und 22 % und CBD-Konzentrationen zwischen 0,05 und 9 % liegen. Dosierungsangaben für einzelne Indikationen fehlen.
  - Die im Gesetz festgelegte Verschreibungshöchstmenge liegt bei 100 g Cannabis in Form von Blüten unabhängig vom THC-Gehalt pro 30 Tage.
- **Arzneimittel mit Extrakten aus der Cannabispflanze**
  - Ein THC/CBD-haltiges Mundspray ist als Fertigarzneimittel seit 2011 zugelassen für die Indikation mittelschwere und schwere Spastik bei multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Therapie angesprochen hat, und klinisch erhebliche Verbesserung bei einem Therapieversuch. Dosierung: 1 Stoß 2,7 mg THC/2,5 mg CBD; maximal 12 Sprühstöße/Tag.
  - THC-haltige Kapseln und Öl sind arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Sie können als Rezepturarzneimittel in Form von Tropfen, Kapseln und Inhalationslösung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verschrieben und von Apotheken hergestellt werden. Spezifische Indikationen sind nicht genannt. Die empfohlenen Tagesdosen liegen zwischen 5 und 30 mg.
- **synthetisch hergestellte Cannabisanaloga**
  - Synthetisches THC-Analagon (Nabilon) ist als Fertigarzneimittel seit Dezember 2016 in Deutschland bei der Indikation Übelkeit und Erbrechen bei Patienten unter Chemotherapie zugelassen, wenn andere Medikamente nicht entsprechend wirken. Die empfohlene Dosierung liegt bei 2–4 mg/Tag.

\* Cannabis (lateinisch: Hanf) ist ein Sammelbegriff für Stoffe aus der weiblichen Hanfpflanze der Gattung Cannabis sativa. Cannabinoide sind ein Sammelbegriff für Substanzen aus dem Harz der Hanfpflanze. Die weibliche Hanfpflanze enthält mehr als 100 Phytocannabinoide. Am besten charakterisiert sind das psychotrope Tetrahydrocannabinol (THC) und das überwiegend antiinflammatorisch wirksame Cannabidiol (CBD).

Die methodische Qualität der SR wurde mit dem AMSTAR-Rating überprüft (e1). Die 11 Items von AMSTAR („a measurement tool to assess systematic reviews“) sind in *eTabelle 1* aufgeführt. AMSTAR-Scores von 0–4 wurden als niedrige, von 5–8 als mäßige und von 9–11 als hohe methodische Qualität gewertet (e2).

#### Ergebnisse

##### Literatursuche

Systematische Übersichtsarbeiten: Durch Datenbankrecherche und Handsuche wurden insgesamt 750 Publikationen identifiziert. 20 Volltexte wurden auf Eignung untersucht. 8 SR wurden ausgeschlossen, da dort ohne Angabe von Gründen keine quantitative Datenanalyse durchgeführt worden war (8–15). 1 SR wurde ausgeschlossen, weil eine quantitative Datensynthese bei allen Arten von chronischem Schmerz ohne Subgruppenanalyse erfolgt war (16). 11 SR wurden in die qualitative Analyse eingeschlossen, davon 5 SR mit quantitativer Datenanalyse (17–21) und 6 ohne quantitative Analyse wegen unzureichender Quantität und/oder Qualität der Daten (22–27) (*Grafik*). 6 der 11 eingeschlossenen SR waren von den Arbeitsgruppen der Autoren erstellt worden (19, 20, 22, 23, 26, 27).

Prospektive Beobachtungsstudien: Die Datenbankrecherche ergab 7 Treffer in Medline, 30 Treffer in ClinicalTrials.gov und 2 Treffer durch Handsuche. 3 Studien erfüllten die Einschlusskriterien (28–30).

##### Studiencharakteristika

Ein Überblick der in die vorliegende Übersicht eingeschlossenen SR findet sich in *Tabelle 1*. 2 SR forderten eine Studiendauer (doppelblinde Phase) von mindestens 2 Wochen (19, 20) zum Einschluss; 1 SR verlangte dafür eine Studiendauer von mindestens 4 Wochen (23). Die übrigen Studien definierten keine Einschlusskriterien auf Grund der Studiendauer.

Die methodische Qualität der von den SR analysierten RCT schwankte stark. Die methodische Qualität von 3 SR (17, 20, 27) war hoch und mäßig bei den übrigen SR (*eTabelle 1*).

##### Neuropathische Schmerzen

Drei SR (17, 18, 20) analysierten bis zu 25 RCT mit 1 837 Teilnehmern und einer Studiendauer von 5 Stunden bis 15 Wochen (*Tabelle 2*). In der Metaanalyse zur Anwendung von Medizinalhanf wurde eine klinisch relevante „number needed to treat for an additional benefit“ (NNTB) von 6 für eine Schmerzreduktion von mindestens 30 % errechnet. Die Autoren schlussfolgerten, dass Medizinalhanf kurzfristig (Dauer der analysierten Studien 1–14 Tage) bei neuropathischen Schmerzen zur Schmerzreduktion wirksam sei (17). Ein SR mit allen Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen und unter Einschluss „grauer Literatur“ fand für dieses Ergebnismaß bei einer gepoolten Analyse eine NNTB von 10. In der Subgruppenanalyse war Medizinalhanf Place-

bo in der durchschnittlichen Schmerzreduktion statistisch nicht signifikant überlegen. Medizinalhanf war Placebo in der mindestens 30-%igen Schmerzreduktion statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (THC/CBD)-Spray war Placebo in der durchschnittlichen Schmerzreduktion statistisch nicht signifikant und in einer mindestens 30-%igen Schmerzreduktion statistisch signifikant überlegen. Die NNTB für eine mindestens 30-%ige Schmerzreduktion war klinisch nicht relevant.

Bei der gepoolten Analyse aller Cannabinoide war die NNTH („number needed to harm“) von 25 für einen Abbruch wegen Nebenwirkungen klinisch nicht relevant. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo in der Rate der schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Autoren folgerten, dass Cannabinoide allenfalls als Drittlinientherapie bei sorgfältig ausgewählten Patienten eingesetzt werden sollten (20).

1 SR bei multipler Sklerose zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo in der durchschnittlichen Schmerzreduktion. Die Autoren stellten fest, dass aufgrund der geringen Anzahl von Studien keine Empfehlung für Cannabinoide gegeben werden könne (18).

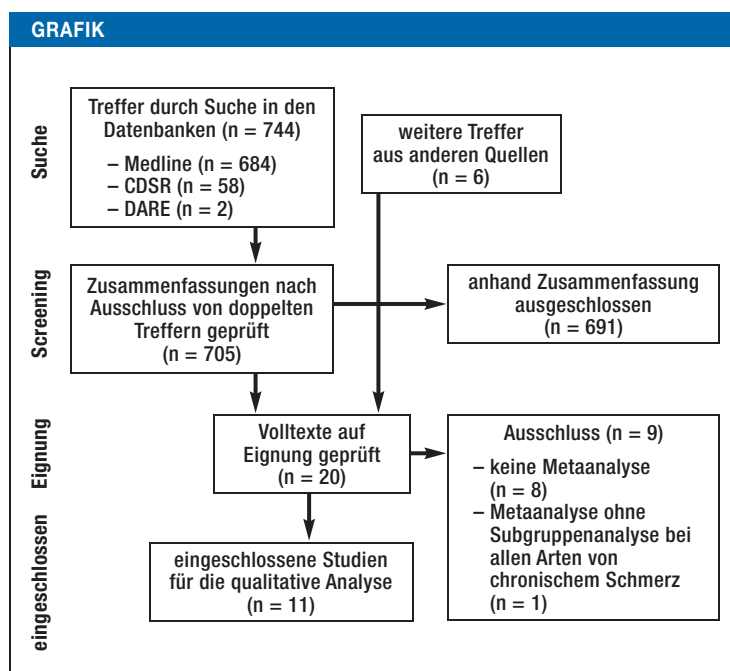
### Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen

3 SR analysierten insgesamt 4 RCT, davon 1 RCT mit THC/CBD-Spray bei 58 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 2 RCT mit 72 Patienten mit Fibromyalgiesyndrom und 1 RCT mit 30 Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen. Alle 3 SR schlussfolgern, dass die Evidenz aktuell nicht ausreichend ist, Cannabinoide zur Behandlung von Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen zu empfehlen (22, 23, 27) (eTabelle 2).

### Viszerale Schmerzen

1 SR analysierte 1 RCT mit Medizinalhanf als Joint im Vergleich zu einer nicht-THC-haltigen Zigarette bei 21 Patienten mit Morbus Crohn mit einer Studiendauer von 8 Wochen. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Remissionsrate und in der Häufigkeit von Nebenwirkungen, jedoch eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Reduktion von Bauchschmerzen und Besserung des Appetits. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein individueller Heilversuch mit THC bei Morbus Crohn zur Symptomlinderung von Schmerzen und Appetitlosigkeit nur nach Versagen aller etablierten medikamentösen Therapieoptionen sowie nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden könne (26) (eTabelle 3).

Die Ergebnisse einer 3-monatigen Studie mit 65 Patienten mit Schmerzen bei chronischer Pankreatitis, welche die systematische Übersicht bei der Literatursuche ohne Ergebnisse gefunden hatte, wurden inzwischen veröffentlicht: Orales THC war Placebo in der Schmerzreduktion statistisch nicht signifikant überlegen (31).



### Ergebnisse der Literatursuche

CDSR, Cochrane Database of Systematic Reviews; DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effects

### Tumorbedingte Schmerzen

2 SR (19, 21) analysierten dieselben 2 RCT mit 307 Patienten und einer Studiendauer von 2 beziehungsweise 3 Wochen (eTabelle 4). In beiden quantitativen Analysen lag das Signifikanzniveau des Vergleichs Cannabinoid mit Placebo für eine mindestens 30-%ige Schmerzreduktion knapp über der Schwelle von  $p \leq 0,05$ . Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo in Verträglichkeit und Sicherheit (19). 1 SR schlussfolgerte, dass aufgrund der spärlichen Daten keine Empfehlung für den bevorzugten Einsatz von Cannabinoiden bei Tumorschmerzen gegeben werden könne (19).

### Appetit, Gewicht und Übelkeit/Erbrechen bei fortgeschrittenen Erkrankungen

2 SR analysierten insgesamt 6 RCT mit 350 Patienten mit HIV/AIDS und einer Studiendauer von 3–12 Wochen. Alle Studien wurden vor der Einführung einer hochaktiven retroviralen Therapie durchgeführt. 1 SR fand eine klinisch relevante Appetitsteigerung und Gewichtszunahme. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden und Placebo in Verträglichkeit und Sicherheit (19). Beide SR schlussfolgerten, dass es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Cannabinoiden zur symptomatischen Therapie von Appetitverlust, Übelkeit und Gewichtsabnahme bei HIV/AIDS gebe (19, 24).

1 SR analysierte 3 RCT mit 441 Tumorpatienten. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zu

TABELLE 1

**Charakteristika der randomisierten kontrollierten Studien mit Cannabinoiden, die in die systematischen Übersichten eingeschlossen wurden**

Erstautor Jahr (Literaturstelle)	medizinische Indikation (Zahl der Studien)	Zahl der Studien/Patienten	Dauer der randomisierten doppelblinden Phase (Minimum, Maximum)	verwendete Cannabinoide (Zahl der Studien)	methodische Qualität der eingeschlossenen Studien
Andreae 2015 (17)	chronische neuropathische Schmerzen	5/178	5 Stunden, 2 Wochen	Medizinalhanf (Joint, Vaporisator) (5)	RoB: 1 Studie mit geringem, 2 Studien mit mäßigem und 2 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko
Fitzcharles 2016 (22)*	Fibromyalgie (2) rheumatoide Arthritis (1) muskuloskelettaler Schmerz (1)	4/160 – 72 Fibromyalgie – 58 rheumatoide Arthritis – 30 muskuloskelettaler Schmerz	4, 8 Wochen	Nabilon oral (3) THC/CBD-Spray (1)	RoB: 3 Studien mit hohem und 1 Studie mit niedrigem Verzerrungsrisiko
Fitzcharles 2016 (23)*	Fibromyalgie (2) rheumatoide Arthritis (1) Arthrose (1)	4/204 – 72 Fibromyalgie – 58 rheumatoide Arthritis – 74 Arthrose	4, 8 Wochen	Nabilon oral (2) THC/CBD-Spray (1) Fettsäureamidhydrolase (FAAH)-Inhibitor oral (1)	RoB: 3 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko; Verzerrungsrisiko konnte für 1 Studie nicht bestimmt werden
Jahawar 2013 (18)	neuropathischer Schmerz mit Ausnahme von Trigeminalneuralgie bei Multipler Sklerose (3)	3/400	4, 12 Wochen	Dronabinol oral (1) THC/CBD-Spray (2)	Klassifikationsschema der American Academy of Neurology: 2 Klasse-1-Studien und 1 Klasse-3-Studie
Krishnan 2013 (24)	Demenz (1)	1/15	12 Wochen	Nabilon oral (1)	RoB: hohes Verzerrungsrisiko
Lutge 2013 (25)	HIV/AIDS	7/350	3, 7 Wochen	THC-haltige Zigaretten (6) Dronabinol oral (6)	RoB: 3 Studien mit mäßigem und 4 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko
Mücke 2016 (19)*	Tumor (5) HIV/AIDS (3)	5/758 3/102	2, 11 Wochen 3, 12 Wochen	Dronabinol oral (2) THC/CBD-Spray (3) Dronabinol oral (2) THC-haltige Zigaretten (1)	RoB: 3 Studien mit mäßiger und 5 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko
Petzke 2016 (20)*	chronische neuropathische Schmerzen	15/1 619	2, 14 Wochen	Dronabinol oral (1) Nabilon oral (2) Medizinalhanf (Joint) (2) THC/CBD-Spray (10)	RoB: 2 Studien mit niedrigem und 13 Studien mit mäßigem Verzerrungsrisiko
Volz 2016 (26)*	Morbus Crohn	1/21	8 Wochen	THC-Zigarette (1)	RoB: hohes Verzerrungsrisiko
Walitt 2016 (27)*	Fibromyalgie	2/72	4, 6 Wochen	Nabilon oral (2)	RoB: 2 Studien mit mäßigem Verzerrungsrisiko
Whiting 2015 (21)	Tumorschmerz	2/307	2, 3 Wochen	THC/CBD Spray (2)	RoB: 1 Studie mit hohem und 1 Studie mit unklarem Verzerrungsrisiko

\* systematische Übersichtsarbeit aus den Arbeitsgruppen der Autoren  
CBD, Cannabidiol; RoB, Risk-of-Bias-Tool der Cochrane Collaboration; THC, Tetrahydrocannabinol

Placebo in der Zunahme von Appetit, Gewicht und Kalorienzufuhr festgestellt. Die Autoren folgerten, dass es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Cannabinoiden zur symptomatischen Therapie von Appetitverlust und Gewichtsabnahme bei Krebserkrankungen gebe (19).

2 SR kamen bei einer RCT mit Dronabinol bei 15 Patienten mit Alzheimer-Demenz über 12 Wochen zu dem Ergebnis, dass die publizierten Daten keine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit (Kalorienzufuhr, Körpergewicht), Verträglichkeit und Sicherheit zuließen und dass es keine Evidenz für eine Empfehlung von Cannabinoiden bei Demenz gebe (19, 24) (eTabelle 5).

**Prospektive Langzeitbeobachtungsstudien**

3 prospektive Langzeitstudien wurden gefunden (eTabelle 6). Zur Teilnahme an einer 38-wöchigen Beobachtungsstudie mit THC/CBD-Spray erklärten sich 380 von 439 Patienten bereit, die an je 1 RCT mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie beziehungsweise neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese teilgenommen hatten. Mindestens die Hälfte der Patienten gab eine Schmerzreduktion  $\geq 30\%$  und mindestens ein Drittel der Patienten eine Schmerzreduktion  $\geq 50\%$  zu allen Untersuchungszeiträumen an. 23 % der Patienten brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab. Bei 11 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf (28).

TABELLE 2

**Ergebnisse von systematischen Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien mit Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen**

Erstautor Jahr Literaturstelle	Datenbanken Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit [95%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Verträglichkeit und Sicherheit [95%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Schlussfolgerungen der Autoren
Andreae, 2015 (17)	Cochrane CENTRAL, PubMed, Embase and AMED, keine Angabe des Datums, Handsuche in den Abstracts der Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011, der International AIDS Conference und des World Congress of Pain 2010	OR (mindestens 30 % Schmerzreduktion): 3,2 [1,59; 7,24] NNTH: 5,6 [3,4; 13,7] 5/509	keine quantitative Datensynthese	Inhaliertes Cannabis scheint zu einer kurzfristigen Reduktion von neuropathischen Schmerzen für 1 von 5–6 behandelten Patienten zu führen.
Jawahar, 2013 (18)	CINAHL, PubMed, CPCI-S, clinicaltrials.gov bis Dezember 2012	SMD: 0,08 [0,74; 0,89] 3/565	keine quantitative Datensynthese	Die relativ kleine Zahl von Studien mit Multiple-Sklerose-Patienten mit chronischen Schmerzen macht spezifische Behandlungsempfehlungen unmöglich.
Petzke, 2016 (20)* <sup>1</sup>	PubMed, Cochrane CENTRAL und clinicaltrials.gov bis November 2015	alle Cannabinoide gepoolt: SMD: -0,10 [-0,20; -0,00]; 13/1565  Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: SMD: -0,09 [-0,20; 0,03]; 9/1433 Medizinalhanf: SMD: -0,19 [-0,68; 0,31]; 1/84* <sup>2</sup>  alle Cannabinoide gepoolt: RD, mindestens 30 % Schmerzreduktion: 0,10 [0,03; 0,16]; NNTB: 10 [6; 33]; 9/1346  Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: RD: 0,08 [0,02; 0,15]; NNTB: 12 [6; 50]; 9/1 289 Medizinalhanf: RD: 0,29 [0,05; 0,52]; NNTB: 4 [2; 20]; 1/56* <sup>2</sup>	alle Cannabinoide gepoolt: RD (Abbruch wegen Nebenwirkungen): 0,04 [0,01; 0,07]; NNTH: 25 [16; 100]; 11/1 572  alle Cannabinoide gepoolt: RD (zentralnervöse Nebenwirkungen): 0,38 [0,18; 0,58]; NNTH: 3 [2, 6]; 9/1 304  alle Cannabinoide gepoolt: RD (psychiatrische Störungen): 0,11 [0,06; 0,16]; NNTH: 9 [6; 17]; 9/1 304  keine statistisch signifikante Differenz zwischen allen Cannabinoiden gepoolt und Placebo in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	Eine kurz- und mittelfristige Behandlung kann bei ausgewählten Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen nach Versagen von Erst- und Zweitlinientherapien erwogen werden.

\*<sup>1</sup> systematische Übersichtsarbeit aus den Arbeitsgruppen der Autoren

\*<sup>2</sup> Erratum in (20); korrigierte Ergebnisse durch Autoren

AMED, Allied and Alternative Medicine; CBD, Cannabidiol; CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; CINAHL, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; CPCI-S, Conference Proceedings Citation Index-Science; KI, Konfidenzintervall; NNTB, „number needed to treat for an additional benefit“; NNTH, „number needed to treat for an additional harm“; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz; THC, Tetrahydrocannabinol

Eine kanadische prospektive 1-jährige Beobachtungsstudie verglich 215 Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen, die mit standardisiertem medizinischem Cannabis (12,5 % THC) behandelt wurden, mit 216 Schmerzpatienten, die kein medizinisches Cannabis erhielten. In der Cannabisgruppe zeigte sich mit -0,92 Punkten auf einer 11-stufigen Skala (95%-Konfidenzintervall: [-0,62; -1,23]) eine statistisch signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zur Ausgangsmessung, nicht jedoch in der Kontrollgruppe mit -0,18 [0,13; -0,49]. Das Ausmaß der Schmerzreduktion von < 1 Punkt ist klinisch nicht relevant (5). Die Rate von nichtschwerwiegenden Nebenwirkungen unter Medizinalhanf war erhöht (adjustierte Inzidenzrate: 1,73 [1,41; 2,13]), aber nicht die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen (adjustierte

Inzidenzrate: 1,08 [0,57; 2,04]). Nur 7 % der Patienten in der Cannabisgruppe waren „cannabis-naiv“, hatten also bis dahin noch kein Cannabis konsumiert, im Vergleich zu 64 % der Kontrollgruppe. Die Autoren räumten ein, dass ihre Studie keine Aussage über die Sicherheit von Medizinalhanf bei „cannabis-naiven“ Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen zulasse (29).

An einer in Israel durchgeführten 1-jährigen Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit von Medizinalhanf nahmen 216 Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen teil. Die Reduktion des Schmerzscore von Median 7,50 [6,75; 7,75] auf 6,25 [5,75; 6,75] auf einer 11-stufigen Skala war klinisch relevant. 5,3 % der Patienten beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag bei 1 % (30).

## Diskussion

Nach den Qualitätskriterien einer evidenzbasierten Medizin fanden wir keine ausreichende Evidenz für die von Befürwortern einer Therapie mit Medizinalhanf aufgeführten „etablierten“ Indikationen, wie chronische Tumorschmerzen sowie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen bei fortgeschrittenen Erkrankungen; es gab auch keine Hinweise für die angeführten positiven Wirkungen bei interneristischen Erkrankungen (Arthritis, Colitis ulcerosa) (2). Die Datenlage für Tumorschmerzen, für Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen bei HIV und Demenz sowie für rheumatoide Arthritis zeigte keinen eindeutigen Nutzen von Cannabinoiden gegenüber Placebo. Bei Colitis ulcerosa liegen keine kontrollierten Studien vor. Zwei RCT mit THC-haltigen Zigaretten (e3) beziehungsweise oralem CBD (e4) zeigten keine statistisch signifikanten Effekte auf die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn.

Eine ausreichende Quantität der Evidenz besteht beim neuropathischen Schmerz: Eine Metaanalyse mit individuellen Patientendaten mit medizinischem Cannabis bei neuropathischen Schmerzen fand eine NNTB von 6 für eine Schmerzreduktion um mindestens 30 % (17). Dieser Befund erfüllt die Kriterien eines klinisch relevanten Nutzens (4). Jedoch ist die Validität des Befunds durch die geringe Stichprobengröße (23–50 Teilnehmer/Studie) und die kurze Studiendauer (3 Studien < 1 Woche, 2 Studien über einen Zeitraum von 2 Wochen) eingeschränkt. Kleine Studiengrößen führen zu einer Überschätzung der Behandlungseffekte (e5). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) fordert bei der Zulassung eines Medikaments zur Schmerztherapie 2 Studien mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen (e6).

In dem SR mit allen Cannabinoiden und einer Studiendauer von mindestens 2 Wochen war Medizinalhanf bei einer Subgruppenanalyse einem Placebo in der durchschnittlichen Schmerzreduktion nicht überlegen (20). Die NNTB von 12 für eine Schmerzreduktion um mindestens 30 % durch THC/CBD-Spray war klinisch nicht relevant (20). Auf [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) sind 3 RCT mit Nabilon und 1 RCT mit Medizinalhanf bei neuropathischen Schmerzen registriert, deren Ergebnisse nicht veröffentlicht sind (20). Es ist daher möglich, dass im Fall negativer Ergebnisse der nichtpublizierten Studien die Ergebnisse einer gepoolten Analyse noch ungünstiger für die Cannabinoide ausfallen würden.

2 SR fanden keine statistisch signifikant größere Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen von Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo bei neuropathischen (20) beziehungsweise tumorbedingten Schmerzen (19). Die NNTH für Abbruch wegen Nebenwirkungen von 25 in dem SR zu neuropathischen Schmerzen war klinisch nicht relevant. Jedoch fand dieser SR eine klinisch relevante NNTH für zentralnervöse Nebenwirkungen von 3 und eine NNTH von 9 für psychiatrische Störungen (20). Auch die 3 prospektiven Beobachtungsstudien mit Medizinalhanf beziehungsweise THC/CBD-Spray fanden häufige zentralnervöse und psychiatrische Nebenwirkungen (28–30).

Unsere zurückhaltende Einschätzung des Stellenwerts von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin

ist in Übereinstimmung mit aktuellen europäischen Leitlinienempfehlungen. Die Special Interest Group on Neuropathic Pain der International Association for the Study of Pain gab eine schwache Empfehlung gegen Cannabinoide (32). Die Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gab eine negative Empfehlung für THC/CBD-Spray bei multipler Sklerose, weil es nicht kosteneffektiv ist (33). Die deutsche Leitlinie (34) als auch die der European League Against Rheumatism (EULAR) (35) gaben eine negative Empfehlung für Cannabinoide beim Fibromyalgiesyndrom. Im Gegensatz dazu sprach die kanadische Leitlinie zu neuropathischen Schmerzen eine Empfehlung für Cannabinoide als Drittlinien-therapie mit einer kurz- bis mittelfristigen Therapiedauer (36) und eine offene Empfehlung für Patienten mit Fibromyalgiesyndrom bei schwerwiegenden Schlafstörungen (37) aus. Die American Academy of Neurology empfahl einen Behandlungsversuch mit THC/CBD-Spray oder oralem THC bei Schmerzen bei Multipler Sklerose. Für eine negative oder positive Empfehlung von Medizinalhanf sei die Datenlage nicht ausreichend (38). Den Autoren dieser Übersicht sind keine nationalen oder europäischen Leitlinien bekannt, die den Einsatz von Cannabinoiden in der Palliativmedizin empfehlen.

Die vorliegenden Studien erlauben keine konkreten Empfehlungen für den verschreibenden Arzt zur Dosierung von Medizinalhanf, weder zum Mischungsverhältnis von THC/CBD noch zu deren Dosis bei einzelnen Indikationen. In Ländern wie Kanada und Israel, in denen Cannabis schon seit mehreren Jahren zu medizinischen Zwecken verschrieben werden kann, gab die Mehrzahl der befragten Ärzte unzureichendes Wissen über Medizinalhanf im Allgemeinen und ihre Verschreibungspraxis im Besonderen an (e7, e8). Wegen der gesundheitsschädlichen Folgen des Tabakrauchens hat sich die Bundesärztekammer gegen die Behandlung mit Medizinalhanf in Form von Cannabiszigaretten ausgesprochen (39). Die Inhalation von Medizinalhanf über einen Vaporisator ist für Personen, die im Freizeitgebrauch von Marihuana ungeübt sind, nach klinischer Erfahrung der Autoren gewöhnungsbedürftig.

## Ausblick

In einem JAMA-Editorial mit dem Titel „Is the cart before the horse“ wurde darauf hingewiesen, dass die Zulassung von Medizinalcannabis in mehreren Bundesstaaten der USA auf Evidenz von niedriger Qualität, öffentlicher Meinung und politischem Willen beruht. Die Missachtung der von Arzneimittelbehörden geforderten Standards für die Zulassung eines Medikaments sei ein einmaliger Vorgang (40). Dieser Vorgang hat sich auch in Deutschland wiederholt. Die Bundesärztekammer hatte sich im Vorfeld der Gesetzesänderung gegen die Verschreibungsfähigkeit von Medizinalhanf ausgesprochen, da keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorliege (39). Die Deutsche Schmerzgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin begrüßen die Gesetzesänderung, weil sie die bisherigen Barrieren bei der Kostenerstattung von cannabishaltigen Rezeptur- und Fertigarzneimitteln abbaue. Die aktuelle Datenlage kann nach den Kriterien einer evi-

denzbasierten Medizin den Einsatz von THC/CBD-Spray bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit neuropathischen Schmerzen, die nicht ausreichend auf etablierte medikamentöse Therapieverfahren ansprechen, begründen. Die Ergebnisse der drei Langzeitbeobachtungsstudien belegen den Nutzen und die Verträglichkeit von THC/CBD-Spray beziehungsweise Medizinalhanf bei selektierten Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzsyndromen. Der Einsatz aller Cannabinoide bei anderen Indikationen in der Schmerz- und Palliativmedizin ist jedoch mit Ausnahme der Zulassungen von THC/CBD-Spray bei Spastik bei Multipler Sklerose und von Nabilon bei chemotherapiebedingtem Erbrechen als individueller Heilversuch anzusehen. Cannabinoide sollten nicht als isoliertes Therapieverfahren, sondern in Kombination mit physiotherapeutischen und schmerzpsychotherapeutischen Verfahren Anwendung finden (e9).

In Italien werden alle Verschreibungen von THC/CBD-Spray zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose mit einem webbasierten Register der Agenzia Italiana del Farmaco verlinkt, das die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments prospektiv erfasst (e10). Es ist zu hoffen, dass die im Gesetz zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 10. März 2017 vorgeschriebene Begleitforschung so angelegt sein wird, dass evidenzbasierte Aussagen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Medizinalhanf bei spezifischen Indikationen möglich sein werden.

**Interessenkonflikt**

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 6. 4. 2017, revidierte Fassung angenommen: 21. 6. 2017

**LITERATUR**

1. Bundesanzeiger: Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Bundesgesetzblatt 2017, 1: 403–6.
2. Müller-Vahl K, Grotenhermen F: Medizinisches Cannabis: Die wichtigsten Änderungen. Dtsch Arztebl 2017; 114: A 352–6.
3. Baethge C: Evidenzbasierte Medizin. In der Versorgung angekommen, aber noch nicht heimisch. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 1636–40.
4. Häuser W, Klose P, Welsch P, Petzke F, Nothacker M, Kopp I: [Methodology of the development of the updated LONTS guidelines for long-term administration of opioids in noncancer pain]. Schmerz 2015; 29: 8–34.
5. Andrew Moore R, Eccleston C, Derry S, et al.: „Evidence“ in chronic pain—establishing best practice in the reporting of systematic reviews. Pain 2010; 15: 386–9.
6. Higgins JPT, Green S (eds.): Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org (last accessed on 1 March 2017).
7. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, et al.: Methodology for jbi umbrella reviews. The Joanna Briggs Institute reviewers manual 2014. https://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2014.pdf (last accessed on 1 March 2017).
8. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF: The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. J Oral Facial Pain Headache 2015; 9: 7–14.
9. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF: Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. Can Fam Physician 2015; 61: e372–81.

**KERNAUSSAGEN**

- Es liegt eine eingeschränkte Evidenz für Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol-Spray bei chronischen neuropathischen Schmerzen vor.
- Nach den Qualitätskriterien einer evidenzbasierten Medizin liegt keine ausreichende Evidenz für Cannabinoide vor bei: Appetitverlust bei Krebserkrankungen und HIV/AIDS, Fibromyalgiesyndrom, Morbus Crohn, muskuloskeletalen Schmerzen, rheumatoider Arthritis, chronischer Pankreatitis und Tumorschmerz.
- Der Einsatz von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin ist mit Ausnahme von chronischen neuropathischen Schmerzen als individueller Heilversuch anzusehen.
- Bei der Verwendung von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin sind relevante zentralnervöse (zum Beispiel Benommenheit) und psychiatrische Nebenwirkungen (zum Beispiel Verwirrtheit, Psychose) möglich.
- Bei der Zulassung der Verschreibungsfähigkeit von Medizinalhanf in Deutschland wurden die Standards der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Zulassung von Arzneimitteln in der Schmerzmedizin (mindestens 2 ausreichend gepowerte kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen) nicht berücksichtigt.

10. Hill KP: Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: A clinical review. JAMA 2015; 313: 2474–83.
11. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al.: Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 82: 1556–63.
12. Lynch ME, Campbell F: Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 735–44.
13. Lynch ME, Ware MA: Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. J Neuroimmune Pharmacol 2015; 10: 293–301.
14. Tsang CC, Giudice MG: Nabilone for the management of pain. Pharmacotherapy 2016; 36: 273–86.
15. Turcotte D, Le Dorze JA, Esfahani F, Frost E, Gomori A, Namaka M: Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 17–31.
16. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL: Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. Pain Med 2009; 10: 1353–68.
17. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al.: Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. J Pain 2015; 16: 1221–32.
18. Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL: A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. Drugs 2013; 73: 1711–22.
19. Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W: [Cannabinoids in palliative care: systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. Schmerz 2016; 30: 25–36.
20. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W: [Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: asystematic review of randomized controlled studies]. Schmerz 2016; 30: 62–88; Erratum: Schmerz 2017, 31: in Druck.
21. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al.: Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015; 313: 2456–73.
22. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, et al.: Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoid treatments in the rheumatic diseases: a systematic review of randomized controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68: 681–8.

23. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W: [Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): a systematic review of randomized controlled trials]. *Schmerz* 2016; 30: 47–61.

24. Krishnan S, Cairns R, Howard R: Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD007204.

25. Lutge EE, Gray A, Siegfried N: The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD005175.

26. Volz MS, Siegmund B, Häuser W: [Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids in gastroenterology: a systematic review]. *Schmerz* 2016; 30: 37–46.

27. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W: Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD011694.

28. Hoggart B, Ratcliffe S, Ehler E, et al.: A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *J Neurol* 2015; 262: 27–40.

29. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team: Cannabis for the management of pain: assessment of safety study (COMPASS). *J Pain* 2015; 16: 1233–42.

30. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R, Davidson E: The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: a prospective open-label study. *Clin J Pain* 2016; 32: 1036–43.

31. de Vries M, van Rijckevorsel DC, Vissers KC, Wilder-Smith OH, van Goor H: Pain and Nociception Neuroscience Research Group: Tetrahydrocannabinol does not reduce pain in patients with chronic abdominal pain in a phase 2 placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1079–86.

32. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.

33. NICE: Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline, published: 8 October 2014. [www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-35109816059077](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-35109816059077) (last accessed on 1 March 2017).

34. Sommer C, Alten R, Bär J, et al.: Updated guideline. Overview of systematic reviews: drug therapy of fibromyalgia syndrome. *Schmerz* 2017, 31: 274–84.

35. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al.: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 318–28.

36. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al.: Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014; 19: 328–35.

37. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al.: 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag* 2013; 18: 119–26.

38. American Academy of Neurology: Complementary and alternative medicines in multiple sclerosis. 2014. [www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/644](http://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/644) (last accessed on 1 March 2017).

39. Bühring P: Medizinisches Cannabis: Ärzte gegen Cannabisblüten. *Dtsch Arztebl* 2016; 113: A-259/B-221/C-221

40. D'Souza DC, Ranganathan M: Medical marijuana: is the cart before the horse? *JAMA* 2015; 313: 2431–2.

**Anschrift für die Verfasser**  
 Prof. Dr. med. Winfried Häuser  
 Klinik Innere Medizin I  
 Klinikum Saarbrücken  
 Winterberg 1  
 66119 Saarbrücken  
[whaeuser@klinikum-saarbruecken.de](mailto:whaeuser@klinikum-saarbruecken.de)

**Zitierweise**  
 Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F: Cannabinoids in pain management and palliative medicine—an overview of systematic reviews and prospective observational studies. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 627–34. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0627

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**Zusatzmaterial**  
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit3817](http://www.aerzteblatt.de/lit3817) oder über QR-Code

eTabellen, eKasten:  
[www.aerzteblatt.de/17m0627](http://www.aerzteblatt.de/17m0627) oder über QR-Code



## KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

### Peristomale Läsionen bei Morbus Crohn – immer nur Fisteln?

Eine 34-jährige Frau mit einem ileocolonischen und perianalen Morbus Crohn erhielt ein doppelläufiges Ileostoma aufgrund eines supraleatorischen Abszesses und multipler perianaler Fisteln. Es erfolgte eine postoperative duale immunsuppressive Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab) und Azathioprin. Ungefähr 8 Wochen nach der Operation entwickelte die Patientin eine peristomale Entzündung und kleine nässende Läsionen. Eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und Metronidazol wurde unter der Verdachtsdiagnose einer peristomalen Fistulierung ohne wesentliche klinische Besserung appliziert. Die Laborwerte zeigten nur marginal erhöhte Leukozyten und CRP-Werte. Eine Ileokoloskopie zeigte lediglich eine leichtgradige Schleimhautrötung ohne aphtöse oder ulcerierende Veränderungen und auch keine offensichtliche Fistelöffnung. Ultraschall und MR-Enterographie konnten ebenfalls keine Fistelgänge darstellen. In der Hautbiopsie konnte ein peristomales Pyoderma gangraenosum ausgeschlossen werden. In den zur mikrobiologischen Diagnostik entnommenen Abstrichen wurde ein Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) nachgewiesen. Nach lokalen antiseptischen Maßnahmen mit Octenidin und Povidon-Jod heilten die Läsionen innerhalb von zwei Wochen ab.



**Dr. med. Holger Schäffler, Prof. Dr. med. Georg Lamprecht**, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Klinik II, Universitätsmedizin Rostock, [holger.schaeffler@med.uni-rostock.de](mailto:holger.schaeffler@med.uni-rostock.de)

**PD Dr. med. habil. Maria Witte**, Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Zitierweise:** Schäffler H, Lamprecht G, Witte M: Peristomal lesions in Crohn's disease: are they always fistulae? *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 634. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0634

The English version of this article is available online: [www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)



Zusatzmaterial zu:

## Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien

Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke

Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 627–34. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0627

### eLITERATUR

- e1. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al.: AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1013–20.
- e2. Seo HJ, Kim KU: Quality assessment of systematic reviews or meta-analyses of nursing interventions conducted by Korean reviewers. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 129.
- e3. Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM: Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2014; 32: 468–74.
- e4. Naftali T, Mechulam R, Marii A, et al.: Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1615–20.
- e5. Dechartres A, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P: Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013; 346: f2304.
- e6. European Medicines Agency: Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. 2017. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003478.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003478.pdf) (last accessed on 1 March 2017).
- e7. Ablin JN, Elkayam O, Fitzcharles MA: Attitudes of Israeli rheumatologists to the use of medical cannabis as therapy for rheumatic disorders. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7: 2.
- e8. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Clauw DJ, et al.: Rheumatologists lack confidence in their knowledge of cannabinoids pertaining to the management of rheumatic complaints. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 30: 15: 258.
- e9. Radbruch L, Schäfer M: Cannabis als Medikament. *Schmerz* 2016; 30: 1–2.
- e10. Patti F: Health authorities data collection of THC: CBD oromucosal spray (L'Agenzia Italiana del Farmaco Web Registry): figures after 1.5 years. *Eur Neurol* 2016; 75 Suppl 1: 9–12.

eTABELLE 1

**Beurteilung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten zu kontrollierten Studien mit Cannabinoden in der Schmerz- und Palliativmedizin mit dem AMSTAR-Instrument (e1) (alphabetische Reihenfolge)**

Erstautor Jahr Literaturstelle	a-priori-Design?	Datenextraktion durch zwei Autoren und Konsensbildung?	systematische Literatursuche?	„graue“ Literatur eingeschlossen?	Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien?	Charakteristika der eingeschlossenen Studien dargestellt, z. B. als Tabelle?	Qualität der Studien nach Risiko einer Verzerrung beurteilt?	wissenschaftliche Qualität der Studien angemessen in den Schlussfolgerun- gen berücksichtigt?	Methoden zur Zusammenfassung der Studienergebnisse angemessen? Heterogenitätstests?	Wahrscheinlichkeit eines Publikations- bias bestimmt?	Angabe von Interessenkonflikten?	Summe
Andreea 2015 (17)* <sup>1</sup>	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	10
Fitzcharles 2016 (22)* <sup>2</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein* <sup>3</sup>	nein	nein	7
Fitzcharles 2016 (23)* <sup>2</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein* <sup>3</sup>	nein	ja	8
Jawahar 2013 (18)	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	8
Krishnan 2009* <sup>1</sup> (24)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein* <sup>3</sup>	nein	nein	7
Ludge 2013* <sup>1</sup> (25)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein* <sup>3</sup>	nein	nein	7
Mücke 2016 (19)* <sup>2</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	8
Petzke 2016 (20)* <sup>2</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	9
Volz 2016 (26)* <sup>2</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein* <sup>3</sup>	ja	ja	8
Walitt* <sup>1/2</sup> 2016 (27)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein* <sup>3</sup>	nein	ja	9
Whiting 2015 (21)* <sup>1</sup>	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nein	8

\*<sup>1</sup> a-priori-Design: Protokoll, Genehmigung Ethikkommission oder Fragestellung vorher publiziert;

\*<sup>2</sup> systematische Übersichtsarbeiten aus den Arbeitsgruppen der Autoren

\*<sup>3</sup> keine Metaanalyse wegen unzureichender Quantität und/oder Qualität der Daten  
AMSTAR, „a measurement tool to assess systematic reviews“

eTABELLE 2

**Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen – systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien**

Erstautor Jahr Literaturstelle	Datenbanken und Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit	Verträglichkeit und Sicherheit	Schlussfolgerung der Autoren
Fitzcharles 2016 (22) <sup>*1</sup>	Medline, Embase, BIOSIS Previews, Web of Science, Scopus, CENTRAL, DARE, CINAHL, PsycINFO, AMED, clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (current controlled trial), Natural Standard, Internetseiten von verschiedenen Zulassungsbehörden für Arzneimittel und Medizinprodukte bis Januar 2015	<p>THC/CBD führte zu einer Reduktion von Ruhe- und Bewegungsschmerz bei 58 Patienten mit rheumatoider Arthritis.</p> <p>Nabilon führte zu einer Schmerzreduktion bei 40 FMS-Patienten.</p> <p>Nabilon führte zu einer Verbesserung der Schlafqualität, nicht jedoch zu einer Schmerzreduktion bei 32 FMS-Patienten.</p> <p>vorzeitiger Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit eines FAAH1-Inhibitors bei 75 Patienten mit Arthrose</p>	Benommenheit, kognitive Probleme, Schwindel und Übelkeit wurden von der Hälfte der Patienten angegeben.	Die Evidenz ist aktuell nicht ausreichend, um Cannabinoide zur Behandlung von Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen zu empfehlen.
Fitzcharles 2016 (23) <sup>*1</sup>	CENTRAL, PubMed, www.cannabis-med.org und clinicaltrials.gov bis April 2016	<p>kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nabilon und Placebo in Schmerzreduktion (Berechnung der Autoren der Übersichtsarbeit aufgrund der präsentierten Daten) bei 40 FMS-Patienten</p> <p>kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nabilon und Amitriptylin in Schmerzreduktion in einer Studie mit 32 FMS-Patienten</p> <p>THC/CBD-Spray war gegenüber Placebo statistisch signifikant überlegen in der Reduktion des Morgenruhe- und Bewegungsschmerzes, nicht jedoch in der Reduktion der gesamten und aktuellen Schmerzintensität bei 58 Patienten mit rheumatoider Arthritis.</p> <p>kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nabilon und Placebo in Schmerzreduktion in einer Studie mit 32 FMS-Patienten und zwischen Nabilon und Placebo bei 30 Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen</p>	<p>3 von 20 Patienten in der Nabilon- und 1 von 20 Patienten in der Placebo-Gruppe brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab.</p> <p>1 von 32 FMS-Patienten in der FMS-Gruppe und kein Patient in der Amitriptylin-Gruppe brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab.</p> <p>Die 2 FMS-Studien und die Studie bei rheumatoider Arthritis berichteten von keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Cannabinoidgruppe. Die Studie bei muskuloskelettalen Schmerzen berichtete eine schwerwiegende Nebenwirkung in der Nabilon-Gruppe (Sturz mit Fraktur bei Benommenheit).</p>	Die Evidenz ist aktuell nicht ausreichend, um Cannabinoide zur Behandlung von Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen zu empfehlen.
Walitt 2016 (27) <sup>*1</sup>	CENTRAL, Medline und Embase bis April 2016, 3 Studienregister, Kontakt mit Studienautoren	<p>größere Schmerzreduktion bei FMS-Patienten durch Nabilon im Vergleich zu Placebo in einer Studie mit 40 FMS-Patienten<sup>*2</sup></p> <p>kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nabilon und Amitriptylin in der Schmerzreduktion in einer Studie mit 32 FMS-Patienten</p>	<p>höhere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen in der Nabilon-Gruppe (4/52) als in der Kontrollgruppe (1/20 bei Placebo und 0/32 bei Amitriptylin)</p> <p>keine schwerwiegenden Nebenwirkungen</p>	Es besteht keine unverzerrte und hochwertige Evidenz, dass Nabilon in der Behandlung von FMS-Patienten von Nutzen ist.

<sup>\*1</sup> systematische Übersichtsarbeit aus den Arbeitsgruppen der Autoren

<sup>\*2</sup> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nabilon und Placebo in der durchschnittlichen Schmerzreduktion bei Analyse der publizierten Daten durch die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit (27)

CBD, Cannabidiol; FAAH1, „fatty-acid amide hydrolase“ (Fettsäureamid-Hydrolase); FMS, Fibromyalgiesyndrom; THC, Tetrahydrocannabinol

eTABELLE 3

**Wirksamkeit von Cannabinoiden bei viszeralen Schmerzen – systematische Übersichtsarbeit von randomisierten kontrollierten Studien**

Erstautor Jahr Literaturstelle	Datenbanken und Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit	Verträglichkeit und Sicherheit	Schlussfolgerungen der Autoren
Volz 2016 (26)*	CENTRAL, Medline, PubMed, Scopus und PsycINFO sowie clinicaltrials.gov bis April 2015  Studiendauer mindestens zwei Wochen	1 RCT mit Medizinalhanf bei 21 Patienten mit Morbus Crohn über 8 Wochen; kein statistisch signifikanter Unterschied in der Remissionsrate, statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Reduktion von Bauchschmerzen und Besserung des Appetits  Die Ergebnisse von je 1 RCT mit pharmazeutischen Cannabisprodukten bei CED und chronischer Pankreatitis waren noch nicht veröffentlicht.	1 RCT bei Morbus Crohn: Es fanden sich keine Unterschiede in der Verträglichkeit zwischen Medizinalhanf und Placebo. Schwere Nebenwirkungen, wie neuropsychiatrische Symptome und Entzugserscheinungen nach Absetzen des Cannabis, wurden nicht beobachtet. Mögliches Suchtverhalten wurde erfasst, jedoch von den Autoren nicht berichtet. Angaben zur Arbeitsfähigkeit der Patienten während der Studie wurden nicht gemacht.	Aktuell kann ein individueller Heilversuch mit Tetrahydrocannabinol in der Gastroenterologie nur bei Morbus Crohn zur Symptomlinderung von Schmerzen und Appetitlosigkeit und nur nach Versagen aller etablierten medikamentösen Therapieoptionen sowie nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung erwogen werden.

\* systematische Übersichtsarbeit aus den Arbeitsgruppen der Autoren  
CED, chronisch-entzündliche Darmerkrankung; RCT, randomisierte kontrollierte Studie

eTABELLE 4

**Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Tumorschmerz – systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien**

Erstautor Jahr Literaturstelle	Datenbanken und Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit [95%-KI] Anzahl der Studien/Patienten	Verträglichkeit und Sicherheit [95%-KI] Anzahl der Studien/Patienten	Schlussfolgerungen der Autoren
Mücke 2016 (19)*	CENTRAL, PsycINFO, PubMed, Scopus und clinicaltrials.gov bis April 2015	RD (mind. 30 % Schmerzreduktion): 0,07 [- 0,0; 0,16] 2/387	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen: RD: 1,15 [0,80; 1,60]; 4/825 schwere Nebenwirkungen: RD: 1,12 [0,86; 1,46]; 4/825	Aufgrund der geringen Datenmenge ist eine Empfehlung zum Einsatz von Cannabis oder Cannabinoiden derzeit nicht möglich.
Whiting 2015 (21)	28 Datenbanken und graue Literatur bis April 2015	OR (mind. 30 % Schmerzreduktion): 1,41 [0,99; 2,00] 2/387	keine getrennte Analyse für Krebschmerz	keine spezielle Schlussfolgerung bezüglich Tumorschmerz

\* systematische Übersichtsarbeit aus den Arbeitsgruppen der Autoren  
KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz

eTABELLE 5

**Wirksamkeit von Cannabinoiden in der Palliativmedizin – systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien**

Referenz	Datenbanken und Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit [95%-KI] Anzahl der Studien/Patienten	Verträglichkeit und Sicherheit [95%-KI] Anzahl der Studien/Patienten	Schlussfolgerungen der Autoren
Krishnan 2009 (24)	Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group (CDCIG), The Cochrane Library, Medline, Embase, PsycINFO, CINAHL und LILACS bis April 2008	1 RCT mit Dronabinol bei 18 Patienten mit Demenz  Die Daten 1 RCT wurden in einer Weise präsentiert, dass sie nicht für weitere Analysen verwendet werden konnten.	Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen angegeben, obwohl 1 Patient einen Grand-mal-Anfall nach der ersten Gabe von Dronabinol erlitten hatte. Mehr Patienten unter Dronabinol als unter Placebo litten unter Benommenheit, Müdigkeit und Euphorie.	Es gibt keine Evidenz, dass Cannabinoide bei Symptomen von Demenz wirksam sind.
Lutge 2013 (25)	CENTRAL/CCTR, Medline und Embase bis Juli 2012	kein statistisch signifikanter Unterschied Gewichtszunahme von $\geq 2$ kg zwischen Dronabinol und Placebo (RR: 2,09 [0,72; 6,06])  1/139	In 3 RCT gab es keine Behandlungsabbrüche wegen Nebenwirkungen. In 1 RCT gab es je 1 Behandlungsabbruch wegen einer akuten cannabisinduzierten Psychose und eines unbehandelbaren tabakbedingten Hustens; 4/185	Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit für den medizinischen Gebrauch von Marihuana bei HIV/AIDS.
Mücke 2016 (19)*	CENTRAL, Medline, PubMed, Scopus und PsycINFO sowie clinicaltrials.gov bis April 2015  Dauer mindestens 2 Wochen	Krebserkrankungen Kalorienaufnahme: SMD: 0,2 [-0,66; 1,06]; 1/21 Appetit: SMD: 0,81 [-1,14; 2,75] 3/441 Übelkeit/Erbrechen: SMD: 0,21 [-0,10; 0,52]; 1/177  AIDS Appetit: SMD: 0,57 [0,11;1,03] 1/76 Gewichtsänderung: SMD: 0,57 [0,22; 0,92]; 2/192 Übelkeit/Erbrechen: SMD: 0,20 [-0,15; 0,54]; 1/130	Abbruchrate Nebenwirkungen Krebs: RD: 1,15 [0,80; -1,66] 4/825 AIDS: RD: 1,87 [0,60; -5,84] 2/206  schwerwiegende Nebenwirkungen Krebs: RD: 1,12 [0,86; 1,46] 4/825 AIDS: RD: 4,51 [0,54; 37,45] 2/206	Aufgrund der geringen Datenmenge ist eine Empfehlung zum Einsatz von Cannabis oder Cannabinoiden derzeit nicht möglich. Ein individueller Therapieversuch über einige Tage mit Dosistitration bei Patienten mit Tumorschmerzen, die nicht ausreichend auf eine Opioidtherapie ansprechen, kann indiziert sein.

\* systematische Übersichtsarbeit aus den Arbeitsgruppen der Autoren  
KI, Konfidenzintervall; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz

eTABELLE 6

**Cannabinoide in der Schmerzmedizin – prospektive Langzeitstudien**

Erstautor, Jahr Literaturstelle Setting und Zeitraum der Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Verwendete Substanz und Dosis	Dauer der Studie Zahl der Patienten	Wirksamkeit [95-%-KI]	Verträglichkeit und Sicherheit
Hoggart 2015 (28) 66 Studienzentren in 4 Ländern (65 europäische Zentren) Oktober 2005 bis Juni 2007	diabetische Polyneuropathie postherpetische Neuralgie komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ 2 fokale Nervenläsion  Patienten hatten Studienmedikation in randomisierter kontrollierter Studie toleriert, und Studienleiter erwarteten sich Nutzen von Fortführung der THC/CBD-Therapie.	Vorgeschichte schwerer psychiatrischer, epileptischer, renaler, hepatischer oder kardiovaskulärer Erkrankungen; Vorgeschichte von Alkohol- oder Substanzmissbrauch; Hypersensitivität gegen Studienmedikation; gebärfähige Frauen ohne Empfängnisverhütung	Median der Tagesdosis von THC/CBD-Spray: 6–8 Sprühstöße (16,2–21,6 mg THC/15–20 mg CBD)	38 Wochen 380 Patienten	Mindestens die Hälfte der Patienten gab eine Schmerzreduktion $\geq 30\%$ und mindestens ein Drittel der Patienten eine Schmerzreduktion $\geq 50\%$ zu allen Untersuchungszeiträumen an	234/380 Patienten beendeten die Studie 23 % der Patienten beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen, 7 % wegen schwerer Nebenwirkungen  Die häufigsten Nebenwirkungen (geordnet nach Organsystem) betrafen das zentrale Nervensystem (42 %), den Gastrointestinaltrakt (36 %), allgemeine und lokale Erkrankungen (24 %), Infektionen (23 %) und psychiatrische Störungen (21 %).
Ware 2015 (29) 7 kanadische Schmerzzentren Januar 2004 bis Juli 2008	Alter $\geq 18$ Jahre chronischer nichtumordbedingter Schmerz mäßiger bis starker Intensität über mindestens 6 Monate; konventionelle Behandlungen nicht indiziert oder nicht wirksam	Schwangerschaft, Stillen; Psychose in Vorgeschichte; instabile ischämische Herzerkrankung oder Arrhythmien; instabile broncho-pulmonale Erkrankung	Medizinalhanf (12,5 % THC); mittlere Tagesdosis 2,5 g (Minimum 0,1 g, Maximum 14 g)	52 Wochen 215 Patienten in Cannabis-Gruppe und 216 Patienten in Kontrollgruppe (medikamentöse Schmerztherapie ohne Cannabis)	Schmerzreduktion um 0,92 [–0,62; –1,23] Punkte auf einer 11-stufigen Skala in der Cannabis-Gruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe (–0,18 [0,13; –0,49])	77/215 Patienten der Cannabis-Gruppe und 34/216 der Kontrollgruppe beendeten die Studie.  10/215 Teilnehmer in der Cannabis-Gruppe beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen.  Die Rate von nichtschwerwiegenden Nebenwirkungen unter Medizinalhanf war erhöht (adjustierte Inzidenzrate: 1,73 [1,41; 2,13]), aber nicht die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen (adjustierte Inzidenzrate: 1,08 [0,57; 2,04]). Die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen betrug 13 % in der Cannabis- und 19 % in der Kontrollgruppe. Weiterhin war die nichtadjustierte Inzidenzrate von psychiatrischen Störungen in der Cannabis-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe: 2,31 [1,45; 5,16] (57 versus 24 berichtete Ereignisse). Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand sich eine höhere Rate von Angst (4,6 % vs. 0,9 %), Euphorie (4,2 % vs. 0 %) und Paranoia (0,9 % vs. 0 %).

Erstautor, Jahr Literaturstelle Setting und Zeitraum der Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Verwendete Substanz und Dosis	Dauer der Studie Zahl der Patienten	Wirksamkeit [95%-KI]	Verträglichkeit und Sicherheit
Haroutounian 2016 (30) Juni 2010 bis Januar 2013 universitäre Schmerzzambulanz in Israel	Alter ≥ 18 Jahre; Schmerzen länger als 3 Monate; unzureichende Schmerzreduktion oder intolerable Nebenwirkungen von mindestens zwei Substanzklassen; in voller Dosis	Unfähigkeit, Risiken der Behandlung zu verstehen; Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit in Vorgeschichte; psychische Begleiterkrankung; Vorgeschichte oder Familienanamnese von Schizophrenie oder Psychose; hohes Risiko fehlender Therapieadhärenz; Schwangerschaft oder Stillen	mittlere monatliche Medizinalhanfdeosis 43,2 g (SD 17,9) (THC- und CBD-Gehalt nicht genannt)	26 Wochen 206 Patienten häufigste Diagnosen: chronische muskuloskeletale Schmerzen in mehreren Körperregionen (n = 62, 30,1 %), peripherer neuropathischer Schmerz (n = 49, 23,8 %), radikulärer Rückenschmerz (n = 39, 18,9 %)	Reduktion des Schmerzschwere-Scores von median 7,50 [6,75; 7,75] auf 6,25 [5,75; 6,75] auf 11-stufiger Skala	176/206 Patienten beendeten die Studie. 11 Patienten beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen (Sedierung, Konzentrations-schwierigkeiten). 2 schwere Nebenwirkungen: erhöhte Leberwerte, Aufnahme in Notfallambulanz wegen Verwirrtheit

CBD, Cannabidiol; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung; THC, Tetrahydrocannabinol

## Methoden

### Literatursuche

Die Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten (systematic reviews; SR) erfolgte in den Datenbanken Cochrane Databank of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Medline von Januar 2009 bis Januar 2017 mit den Suchbegriffen „Systematic Review“, „Meta-analysis“, „Cannabis“, „Chronic Pain“ und „Palliative Care“. In Medline wurde folgende Suchstrategie verwendet: ((„Palliative Care“[Mesh] OR „Palliative Medicine“[Mesh]) OR „Chronic Pain“[Mesh]) AND („Cannabis“[Mesh] OR „Medical Marijuana“[Mesh]) AND („Review Literature as Topic“[Mesh] OR „Review“[Publication Type] OR „Meta-Analysis as Topic“[Mesh]). Weiterhin suchten wir in Medline mit den Suchbegriffen ((„Palliative Care“[Mesh] OR „Palliative Medicine“[Mesh]) OR „Chronic Pain“[Mesh]) AND („Cannabis“[Mesh] OR „Medical Marijuana“[Mesh]) AND („safety“[MeSH Terms] OR safety [Text Word]) und in clinical trials.gov mit den Suchbegriffen ((Cannabis OR cannabinoids) AND chronic pain) nach prospektiven Beobachtungsstudien (Dauer  $\geq$  6 Monate).

Die Literaturverzeichnisse der gefundenen SR wurden auf weitere SR überprüft. Wir befragten Experten in Schmerz- und Palliativmedizin nach SR und Langzeitstudien zu dem Thema.

### Einschlusskriterien

- Studientyp: SR von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (Parallel-, Cross over- und Enriched Enrolment Randomized Withdrawal Design) und prospektive Kohortenstudien  $\geq$  6 Monate. Wir schlossen SR ein, die eine quantitative Datenanalyse durchführten bzw. explizit Gründe nannten, warum keine quantitative Datensynthese durchgeführt wurde. Wir schlossen qualitative (narrative) SR ohne quantitative Datensynthese und/oder ohne Angabe von Gründen, warum diese nicht durchgeführt wurde, aus.
- Indikationen: chronische tumor- und nichttumorbedingte Schmerzen und symptomatische Behandlung von weiteren somatischen Symptomen (z. B. Appetitlosigkeit, Luftnot) einer fortgeschrittenen Krankheit (z. B. Tumorerkrankung, Demenz, AIDS). Wir schlossen SR zu definierten klinischen Entitäten (z. B. Tumorschmerz, neuropathischer Schmerz) ein und SR, die mehrere klinische Entitäten (z. B. alle Arten von chronischem Schmerz) ohne Subgruppenanalyse zusammenfassten aus. Es wurden keine Alters- oder Länderbeschränkungen angesetzt.

### Endpunkte

Die SR und Langzeitstudien sollten ein quantitatives Ergebnismaß für mindestens einen dieser Endpunkte berichten:

- Wirksamkeit:
  - durchschnittliche Schmerzintensität am Therapieende bzw. Veränderung der Schmerzintensität am Therapieende im Vergleich zur Ausgangsmessung bzw. 30-%ige und größere Schmerzreduktion am Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert
  - durchschnittliche Reduktion anderer Symptome außer Schmerz (z. B. Luftnot, Appetitlosigkeit) am Therapieende. Standardisierte Mittelwertdifferenzen (Cannabinoid vs. Placebo)  $> 0,2$  (4) bzw. eine „number needed to treat for an additional benefit“ (NNTB) von  $\leq 10$  (5) wurden als klinisch relevante Effekte angesehen.
- Verträglichkeit: Abbruchrate wegen Nebenwirkungen
- Sicherheit: schwerwiegende Nebenwirkungen inklusive Todesfälle. Eine „number needed to treat for an additional harm“ (NNTH) von  $\leq 10$  wurde als klinisch relevante unzureichende Verträglichkeit bzw. Sicherheit angesehen (5).

### Methodische Qualität

Als quantitatives Kriterium einer robusten Evidenz wählten wir den Einschluss von mindestens 400 Patienten in eine quantitative Analyse (Metaanalyse) der Studienergebnisse und/oder das Vorliegen einer RCT mit mindestens 200 Patienten pro Studienarm (4).

### Datenextraktion

Folgende Merkmale der SR wurden unabhängig von zwei Autoren (WH, MAF, FP) extrahiert (Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst): Medizinische Indikation; Anzahl der eingeschlossenen RCT/Patienten; Dauer der RCT; Art der Kontrollen; Instrument zur und Ergebnisse der Messung der methodischen Qualität der eingeschlossenen RCT; Datenbanken und Zeitraum der Literatursuche; Ergebnisse zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit; Schlussfolgerungen der Autoren; AMSTAR-Rating. Aufgrund der Heterogenität der Krankheitsbilder und Ergebnisvariablen planten wir a priori keine quantitative Datensynthese.