

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:836–844
<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02966-2>
 Online publiziert: 28. Mai 2019
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2019



Winfried Häuser^{1,2,3} · Frank Petzke⁴

¹ Medizinisches Versorgungszentrum für Schmerzmedizin und seelische Gesundheit Saarbrücken, Saarbrücken, Deutschland

² Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken, Deutschland

³ Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Technische Universität München, München, Deutschland

⁴ Schmerzmedizin, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen

Ein methodisches Minenfeld

Hintergrund

Seit März 2017 ist die Kostenübernahme von medizinischem Cannabis im Sozialgesetzbuch V geregelt. Mit dem Gesetz wurde das in Deutschland normalerweise für Arzneimittel geltende System aus Zulassungsverfahren, früher Nutzenbewertung und Preisverhandlung komplett umgangen. Der Gesetzgeber hat beschlossen, keine Begrenzungen bezüglich der Indikationen bei der Anwendung von Cannabisarzneimitteln festzulegen. Lediglich für die Erstattung der Kosten besteht ein Genehmigungsvorbehalt bei den Krankenkassen.

Die Bundesärztekammer hatte sich im Vorfeld des Gesetzes aufgrund der unzureichenden Datenlage zu Wirksamkeit und Risiken gegen die Verschreibungsfähigkeit von Cannabisblüten ausgesprochen [1]. Die Umgehung der Standards der Arzneimittelzulassung für Cannabisblüten geschah auch in anderen Ländern und hat kritische Äußerungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften hervorgerufen [2–4].

Im Cannabisreport der Barmer Ersatzkasse BEK [5] wird festgestellt, dass chronische Schmerzen im Jahr 2017 die häufigste Indikation für die Verschreibung von Cannabispräparaten (Dronabinol; Nabilon; Cannabis-

blüten = Medizinalhanf = medizinisches Cannabis; Cannabisextrakte) waren. Mit randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) sowie narrativen und systematischen Übersichtsarbeiten mit und ohne Metaanalysen zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen ließe sich überprüfen, ob die Bedingungen der Arzneimittelbehörden für die Zulassung von Arzneimitteln und die Kriterien einer evidenzbasierten Medizin, z. B. die der Cochrane Collaboration, bezüglich des Nutzens von Cannabispräparaten erfüllt sind. Diese Anforderung liegt aber über den Anforderungen, die das Gesetz für eine Verordnung von Cannabisarzneimitteln festgelegt hat. Dabei betritt der Leser von RCTs und Übersichtsarbeiten ein methodisches Minenfeld: Die beschriebenen (statistischen) Effekte der Cannabispräparate zur Schmerzreduktion reichten von nicht vorhanden bis stark und die Qualität der festgestellten Evidenz von gering bis mäßig. Befürworter einer Therapie mit Cannabispräparaten zitieren die Übersichtsarbeiten mit positiven Schlussfolgerungen, Skeptiker die mit vorsichtigen bzw. negativen Schlussfolgerungen [6].

Die vorliegende Übersichtsarbeit will Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse und Schlussfolgerungen von

systematischen Übersichtsarbeiten darstellen. Sie will den Leser sensibilisieren, Original- und Übersichtsarbeiten kritisch zu lesen. Auch Publikationen in einer hochrangigen Zeitschrift können methodische Fehler und ungerechtfertigte Schlussfolgerungen enthalten.

Die Grundlage dieser Übersichtsarbeit sind systematische Literatursuchen der Autoren für eigene systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen bzw. systematische Übersichten von Übersichtsarbeiten zu Medizinalhanf und cannabisbasierten Arzneimitteln bei chronischen Schmerzen im Allgemeinen und neuropathischen Schmerzen im Besonderen [7–10], die für diesen Beitrag aktualisiert wurden.

Vorbemerkungen

Cannabis als Arznei: Unterschiedliche Präparate

Der Begriff „Cannabis“ wird in Medien und Politik oft für alle auf der Cannabispflanze beruhenden oder von ihr abgeleiteten Arzneimittel gebraucht, so für die Cannabisblüten mit Hunderten von variablen Inhaltsstoffen, für Rezeptur- und Fertigarzneimittel mit Tetrahydrocannabinol (THC) und/oder Cannabidiol (CBD), die aus der Hanf-

Tab. 1 Charakteristika der randomisierten kontrollierten Studien mit Cannabispräparaten, die in aktuelle systematische Übersichtsarbeiten zu chronischen Schmerzen eingeschlossen wurden

Referenz	Art der Schmerzsyndrome	Anzahl Studien/ Patienten in Metaanalyse	Dauer der randomisier- ten Phase (Minimum; Maximum)	Art der Cannabispräpa- rate (Anzahl der Studi- en)	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien
Aviram et al. [16]	Neuropathisch (18) Krebs (2) Postoperativ (2) Fibromyalgie (1) Kopfschmerz (1)	24/1337	1 Tag bis 24 Wochen	THC (6) Nabilon und andere syn- thetische THC-Analo- ga (10) THC/CBD (5) Medizinalhanf (3) CBD (1) ^a	Zwei Studien mit Jadad- Score 2, sechs Studien mit Jadad-Score 3, 10 Studien mit Jadad-Score 4 und sechs Studien mit Jadad-Score 5
Stockings et al. [26]	Neuropathische Schmer- zen (26) Schmerz bei neurologi- schen Erkrankungen (ALS, MS, Parkinson; 12) Fibromyalgie (3) Gemischt (2) Bauchschmerzen (2) Kopfschmerzen (1) Rheumatoide Arthritis (1)	47/4271	1 Tag bis 3 Jah- re	THC/CBD (20) ^a Dronabinol/THC (12) Medizinalhanf (8) Nabilon (7) CBD (1) Synthetisches THC-Analo- gon CT3 (1)	Meiste Studien mit unklarem oder hohem Verzerrungsrisi- ko
Whiting et al. [13]	Krebs (1) Neuropathischer Schmerz (7)	8/868	5 Tage bis 16 Wochen	THC/CBD (7) Medizinalhanf (1)	Mäßige Qualität der Evidenz nach GRADE

ALS Amyotrophe Lateralsklerose, CBD Cannabidiol, CT3 1'-Dimethylheptyl- Δ^8 -tetrahydrocannabinol-11-oic Acid (synthetisches THC-Analagon), GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, MS multiple Sklerose, THC Tetrahydrocannabinol
^aStudien mit mehreren Armen von cannabisbasierten Arzneimitteln

pflanze extrahiert werden, sowie für synthetische THC-Analoga. Einige systematische Übersichtsarbeiten schlossen experimentelle Arbeiten zu synthetischen Modulatoren des Endocannabinoidsystems, welche nicht als Arzneimittel erhältlich sind, in ihre Auswertungen ein (Tab. 1).

Die Ansatzpunkte verschiedener cannabisähnlicher Präparate am Endocannabinoidsystem können unterschiedlich sein, z. B. von Monopräparaten mit Tetrahydrocannabinol (THC) versus Kombinationspräparate mit Cannabidiol (CBD). Es ist daher methodisch nicht korrekt, von der Wirksamkeit einer Gruppe von Cannabispräparaten (z. B. pflanzlich basiertem THC) auf eine andere (z. B. Cannabisblüten) zu schließen.

Chronische Schmerzsyndrome unterscheiden sich in ihrer Symptomatik und pathophysiologischen Mechanismen

In einigen Übersichtsarbeiten wurden sämtliche verfügbare kontrollierte Stu-

dien zu sämtlichen Formen von chronischen Schmerzen in quantitativen Analysen zusammengefasst. Dieses Vorgehen ist aus mehreren Gründen problematisch: Chronische Schmerzsyndrome (nozizeptiv, neuropathisch, funktionell und Mischformen) können sich in ihren pathophysiologischen Mechanismen als auch in ihrer Symptomatik (z. B. Schmerzcharakteristika) erheblich unterscheiden. So lassen sich bei neuropathischen Schmerzen durch quantitative sensorische Testung unterschiedliche sensorische Profile unterscheiden [11]. Beispielsweise fand ein RCT mit Botulinumtoxin bei peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Botulinumtoxin zu Placebo bezüglich einschließender Schmerzen und Allodynie, nicht jedoch für Parästhesien, brennenden und tiefen Schmerz [12]. Eine gepoolte Analyse aller Schmerzsyndrome ohne Subgruppenanalyse nach einzelnen Schmerzsyndromen/-mechanismen gibt dem Kliniker daher wenig Orientierung, mit welchem Präparat er einen Patienten mit einem klinisch definierten Schmerz-

syndrom (z. B. Fibromyalgie), mit einem definierten Schmerzphänotyp (z. B. nozizeptiver Schmerzcharakter) und einem definierten sensorischen Phänotyp (z. B. bei neuropathischen Schmerzen) behandeln soll. Von einer gepoolten Analyse von sieben Studien mit neuropathischen Schmerzen und einer Studie mit Tumorschmerzen auf die Wirksamkeit bei allen chronischen Schmerzen zu schließen, wie von Whiting und Co-Autoren erfolgt [13], ist daher methodisch nicht korrekt. Andererseits wird durch gepoolte Analysen, die potenzielle Wirksamkeit in Subgruppen womöglich unterschätzt.

Die methodischen Minenfelder systematischer Übersichtsarbeiten

Selektive Literatursuche

Reporting Bias, d. h. die selektive Publikation positiver und die partielle bzw. fehlende Publikation negativer Studienergebnisse, ist eines der Hauptprobleme in der Beurteilung von Behandlungen [14]. Das PRISMA-Statement (bevorzugte Be-

richtselemente für systematische Übersichten und Metaanalysen; [15]) schreibt daher die Suche nach sogenannter grauer Literatur vor, d. h. nach Studien, die z. B. in Datenbanken, aber nicht in Zeitschriften mit Begutachtungsverfahren veröffentlicht wurden. Die systematische Übersichtsarbeit von Aviram et al. beanspruchte dem PRISMA-Statement zu folgen, führte jedoch keine Suche nach grauer Literatur durch ([16]; **Tab. 1**). Die Autoren schlossen drei Studien, die nur in einer medizinischen Datenbank verfügbar waren, nicht in ihre quantitative und qualitative Analyse ein. In den drei nichteingeschlossenen Studien waren Cannabispräparate dem Placebo in der Schmerzreduktion nicht überlegen [17]. Die Autoren überschätzten daher die (statistische) Effektstärke von Cannabispräparaten, die in ihrer gepoolten Analyse aller Schmerzsyndrome als mäßig beschrieben wurde (**Tab. 2**).

In einer von einem pharmazeutischen Unternehmen bezahlten Beilage des Deutschen Ärzteblatts vom 19.11.2018 zu einem Cannabisvoll-extrakt wurde u. a. dieser SR als Beweis für die breite Wirksamkeit des Präparates angeführt.

Selektive Analysen

Die von Protagonisten einer generellen Wirksamkeit von Cannabispräparaten in der Schmerztherapie vielzitierte, in der renommierten Zeitschrift *JAMA* publizierte systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Whiting und Co-Autoren [13] schloss – ohne Angabe von Gründen – nur acht der 28 im Flussdiagramm aufgeführten Studien zu chronischem Schmerz in die Metaanalyse bezüglich einer 30%igen und größeren Schmerzreduktion ein (**Tab. 2**). Finnerup und Kollegen [18] schlossen nur zwei von neun Studien in die quantitative Analyse einer 30%igen und größeren Schmerzreduktion ein. Im Gegensatz zu beiden Übersichtsarbeiten benutzten Petzke und Co-Autoren [19] sowie Mücke und Co-Autoren [10] eine validierte Imputationsmethode [20], um bei möglichst vielen der durch die Literatursuche gefundenen Studien $\geq 30\%$ ige Schmerzreduktion berechnen zu können (**Tab. 3 und 4**).

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:836–844 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02966-2>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

W. Häuser · F. Petzke

Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen. Ein methodisches Minenfeld

Zusammenfassung

Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten (SRs) kommen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen. Dieser Artikel stellt eine methodenkritische Übersicht aktueller SRs von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen dar. Selektive Literatursuche sowie verzerrte Datenanalysen und Ergebnisdarstellungen zugunsten der Wirksamkeit von Cannabispräparaten lassen sich sowohl bei einzelnen RCTs als auch bei SRs nachweisen. Je umfangreicher die Literatursuche und je höher die Kriterien für den Einschluss von Studien und die klinische Relevanz der Studienergebnisse, umso ernüchternder sind die Schlussfolgerungen der SRs bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit. Es besteht eine mäßige Qualität der Evidenz für eine moderate Schmerzreduktion bei

chronischen neuropathischen Schmerzen. Für diese können Cannabispräparate daher als Drittlinientherapie gelten. Für alle übrigen chronischen Schmerzsyndrome liegen Hinweise auf eine unzureichende Wirksamkeit vor.

Um den Stellenwert von Cannabispräparaten in der Therapie chronischer Schmerzen besser zu definieren, sind neue methodisch hochwertige RCTs notwendig, die den Fokus auf Ergebnisparameter jenseits von Schmerzlinderung legen sowie auf innovative Ansätze wie Netzwerkmetaanalysen mit verschiedenen Therapien und Kombination von kontrollierten und Beobachtungsstudien.

Schlüsselwörter

Chronische Schmerzen · Medizinalhanf · Cannabisbasierte Arzneimittel · Systematische Übersichtsarbeit · Randomisierte kontrollierte Studien

Evidence of the efficacy and safety of cannabis medicines for chronic pain management. A methodological minefield

Abstract

Recent systematic reviews (SRs) came to divergent conclusions on the efficacy and safety of medical marijuana and cannabis-based medicines for chronic pain management. This paper gives an overview and critical appraisal of the methods of recent SRs of randomized controlled trials (RCTs) with cannabis medicines for chronic pain. Selective search of the literature, incorrect data analyses and presentation in favor of cannabis medicines can be detected in both RCTs and SRs. The more detailed the search of literature (e.g. inclusion of so-called grey literature) and the higher the criteria of the inclusion of studies (such as study duration) and of the clinical relevance of the study findings, the more disappointing are the conclusions of SRs on the efficacy and safety

of cannabis medicines. There is moderate quality evidence of a moderate relief of neuropathic pain. Cannabis medicines can be regarded to be third-line therapy for chronic neuropathic pain. There are signals of a lack of efficacy for all other chronic pain syndromes. New high-quality RCTs and approaches, such as network meta-analyses combining different treatments and controlled and observational including additional outcomes than pain relief, are necessary to better define the importance of cannabis medicines for chronic pain management.

Keywords

Chronic pain · Medical marijuana · Cannabis-based medicines · Systematic review · Randomized controlled trial

Die Bedeutung der Studiendauer

Die negativen Schlussfolgerungen von Finnerup und Kollegen [18] bezüglich der Wirksamkeit von Cannabis bei neuropathischen Schmerzen lässt sich auch durch ihr Einschlusskriterium, einer

Mindestdauer der randomisierten Phase von drei Wochen, erklären. Auf Grundlage dieses Kriteriums schlossen sie die fünf verfügbaren Studien (mit positiven Ergebnissen) mit Medizinalhanf aus. Die Übersichtsarbeit von Andreae et al., die einen klinisch relevanten Nutzen

Tab. 2 Ergebnisse von aktuellen Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien von Cannabisarzneimitteln bei Patienten mit chronischen Schmerzen

Referenz	Datenbanken und Zeitraum Literatursuche	Wirksamkeit (95 % KI) Anzahl der Studien/ Patienten in quantitativer Analyse	Verträglichkeit und Sicherheit (95 % KI) Anzahl der Studien/ Patienten in quantitativer Analyse	Schlussfolgerungen der Autoren
Aviram et al. [16]	MEDLINE und Google Scholar bis Juli 2015	Keine Responderanalysen SMD -0,61 (-0,78; -0,43) 24/1334	Keine Analyse der Abbruchraten wegen Nebenwirkungen sowie der Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen; Analyse von zentralnervösen, psychiatrischen, gastrointestinalen und kardialen Nebenwirkungen	Cannabisarzneimittel sind möglicherweise wirksam in der Behandlung chronischer Schmerzen, vor allem neuropathischer Schmerzen. Die Evidenz ist begrenzt
Stockings et al. [26]	MEDLINE, Embase, PsycINFO und CENTRAL bis Juli 2017	OR ≥30 % Schmerzreduktion 1,46 (1,16–1,84) NNTB 24 (15–61) 9/1734	Abbruch wegen Nebenwirkungen OR 3,47 (2,64–4,56) NNTH 40 (35–49) 19/3265 Schwere Nebenwirkungen OR 1,82 (0,93–3,59); 11/1974	Die Evidenz für die Wirksamkeit von Cannabisarzneimitteln für chronische nichttumorbedingte Schmerzen ist begrenzt. Die Zahl der Patienten, um einen zusätzlichen Nutzen zu erzielen, ist hoch und für einen zusätzlichen Schaden zu erzielen niedrig. Die Wirkung auf andere Bereiche ist begrenzt. Es erscheint unwahrscheinlich, dass Cannabisarzneimittel hoch effektive Medikamente zur Behandlung chronischer Schmerzen sind
Whiting et al. [13]	28 Datenbasen bis April 2015	OR ≥30 % Schmerzreduktion 1,41 (0,99–2,00) 8/868	Keine Analyse	Es besteht eine Evidenz mäßiger Qualität, die den Einsatz von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen stützt

KI Konfidenzintervall, NNTB Number Needed to Treat for Additional Benefit, NNTH Number Needed to Treat for Additional Harm, OR Odds Ratio, SMD Standardisierte Mittelwertdifferenz

von Cannabisblüten für eine 30%ige und größere Schmerzreduktion von 6 (Number Needed to Benefit) beschrieb, schloss zwei jeweils eintägige Studien und eine fünftägige Studie ein. Solche sehr kurzen Studien werden als experimentelle Studien bezeichnet, die keine Aussage über die Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen erlauben ([21]; **Tab. 3 und 4**).

Selektive Ergebnisdarstellung

Ein RCT mit Nabilon von Skrabek et al. zum Fibromyalgiesyndrom suggerierte eine Überlegenheit von Nabilon gegenüber Placebo: „There were significant decreases in the VAS [Ergänzung Autoren: visuelle Analogskala Schmerz] (-2,04, $P < 0,02$), FIQ [Ergänzung der Autoren: Fibromyalgia Impact Questionnaire] (-12,07, $P < 0,02$), and anxiety (-1,67, $P < 0,02$) in the nabilone treat-

ed group at 4 weeks. There were no significant improvements in the placebo group“ [22]. Die Praxisleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin beziehen ihre Grad C-Empfehlung für Cannabispräparate auch auf diese Studie [23]. Standard in systematischen Übersichtsarbeiten ist jedoch der Vergleich von Verum und Placebo am Therapieende. Dieser Vergleich wurde von Skrabek in der Publikation nicht berichtet. Anhand der in der Publikation in Abbildungen verfügbaren Daten verglichen die Cochrane-Autoren Walitt et al. die Schmerz-, Angst- und Lebensqualitätsscores von Nabilon und Placebo am Therapieende und fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede [24].

Das in der Übersichtsarbeit von Whiting und Mitarbeitern berichtete 95 % Konfidenzintervall der Odds Ratio (OR) für eine 30%ige und größere Schmerzreduktion schloss die 1 mit ein und war

daher nicht statistisch signifikant. Die gewichtete mittlere Differenz (WMD) der durchschnittlichen Schmerzreduktion dagegen war statistisch signifikant. Somit sind die Ergebnisse zur Bewertung der Schmerzreduktion nicht konsistent und die Schlussfolgerung der Autoren, dass eine mäßige Qualität der Evidenz besteht [13], nicht nachvollziehbar.

Die Autoren des von verschiedenen öffentlichen US-amerikanischen Institutionen in Auftrag gegebenen Reports der National Academies of Sciences, Engineering and Medicine kommen zu dem Schluss, es bestehe eine „substanzielle“ Evidenz, dass Cannabis oder Cannabinoide wirksam bei der Behandlung von chronischen Schmerzen bei Erwachsenen sind [25]. Grundlage dieser Feststellung waren lediglich die systematischen Übersichtsarbeiten von Andrae [21] sowie Whiting und Mitarbeitern [13], deren Probleme in dieser Übersichtsarbeit

Tab. 3 Charakteristika der randomisierten kontrollierten Studien, die in aktuelle systematische Übersichtsarbeiten zu chronischen neuropathischen Schmerzen eingeschlossen wurden

Referenz	Anzahl Studien/ Teilnehmer	Dauer der randomisier- ten Phase (Minimum; Maximum)	Art der Cannabispräparate (Anzahl der Studien)	Methodische Qualität der einge- schlossenen Studien
Andreae et al. [21]	5/178	5 h bis zwei Wochen	Medizinalhanf (5)	Cochrane Risk of Bias Tool: 1 Studie mit niedrigem, 2 Studien mit mäßigem und 2 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko
Finnerup et al. [18]	9/1110	3 bis 14 Wochen	THC/CBD (Nabiximols) (8) Nabilon (1)	Jadad-Score für 5 vollständige publizierte Studien: Eine Studie mit Score 3 und jeweils 2 Studien mit Score 4 und 5
Petzke et al. [19]	15/1619	2 bis 15 Wochen	Dronabinol (1) Nabilon (2) Medizinalhanf (2) THC/CBD (10)	Cochrane Risk of Bias Tool: 2 Studien hatten ein niedriges und 13 Studien ein mäßiges Verzerrungsrisiko
Mücke et al. [10]	16/1750	2 bis 15 Wochen	Dronabinol (1) Nabilon (3) Medizinalhanf (2) THC/CBD (10)	Qualität der Evidenz der einzelnen Ergebnisvariablen nach GRADE: niedrig bis mäßig

CBD Cannabidiol, *GRADE* Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, *THC* Tetrahydrocannabinol

bereits dargestellt wurden. Bezüglich der Festlegung der Qualität der Evidenz liest man in dem Report: „The weight of the evidence was determined during private deliberations of subgroups of the committee“ [25]. Die Festlegung des Evidenzgrades erfolgte also nicht nach etablierten Kriterien wie denen des Oxford Center for Evidence Based Medicine, sondern „eminenzbasiert“.

Informationsbroschüren von pharmazeutischen Unternehmen werben mit einer „guten“ bzw. „mäßigen“ Evidenz ihrer Cannabispräparate bei chronischen Schmerzen mit Verweis auf diesen Report [25] bzw. die Übersicht von Whiting [13].

Statistische versus klinische Signifikanz

Nur wenige systematische Übersichten haben sich zur klinischen Relevanz von statistisch signifikanten Ergebnissen geäußert. In der bislang umfangreichsten Übersicht zu chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (CNCP = Chronic Noncancer Pain) kalkulierten Stockings und Co-Autoren aus 34 RCTs mit 3896 Patienten eine durchschnittliche Schmerzreduktion von 2,9 mm auf einer 100 mm Schmerzskala für alle chronischen Schmerzsyndrome gepoolt und schlossen daraus, es sei unwahrscheinlich, dass Cannabispräparate generell

effektive Schmerzmittel beim CNCP sind [26].

In dem Cochrane-Review zu neuropathischen Schmerzen wurde mit einer Number Needed to Treat for Additional Benefit (NNTB) von 11 für eine 30%ige und größere Schmerzreduktion das Kriterium der Pain Palliative and Supportive Care Group der Cochrane Collaboration für einen klinisch relevanten Nutzen (NNTB ≤ 10) knapp verfehlt [10].

Industriesponsoring und teil- bzw. unveröffentlichte Forschungsergebnisse

Die von den Arzneimittelbehörden für Zulassungsstudien von Arzneimitteln zur Schmerzbehandlung geforderte notwendige Patientenzahl und Studiendauer verlangt ein Millionenbudget, das meist nur von pharmazeutischen Unternehmen bereitgestellt werden kann [27]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Mehrzahl der Studien, vor allem bei Tumorschmerzen und multiple-sklerose-assoziierten Schmerzen, von dem Hersteller eines Präparates finanziert wurden [7, 10, 19].

Die in wissenschaftlichen Zeitschriften fehlende Veröffentlichung von Studien mit negativen Ergebnissen für das Präparat des Sponsors ist noch immer gängige Praxis [28]. Da Studien mittlerweile in Datenbanken wie Clinicaltrials.gov registriert werden müssen, können systema-

tische Übersichtsarbeiten auch auf nicht in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlichte Daten (graue Literatur) zugreifen. Der Cochrane-Review zu neuropathischen Schmerzen konnte drei nicht in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlichte Studien, welche von einem pharmazeutischen Unternehmen finanziert wurden, einschließen, da die (negativen) Ergebnisse in Clinicaltrials.gov berichtet wurden. Trotz Nachfragen stellten die Verantwortlichen von drei weiteren in Clinicaltrials.gov registrierten und mit öffentlichen Mitteln geförderten Studien ihre Ergebnisse nicht zur Verfügung. Der Einschluss von Studien mit negativen Ergebnissen würde möglicherweise zu einem negativen Ergebnis der gepoolten Analyse aller Cannabispräparate führen [10].

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Cannabispräparaten in der Palliativmedizin, mit einer Literatursuche bis April 2015, schloss auch zwei RCTs mit 537 Patienten mit oromukosaler Anwendung von THC/CBD (Nabiximols) als Add-on-Therapie bei Tumorschmerzen ein, die auf etablierte Analgetika nicht ausreichend ansprachen. Das statistische Signifikanzniveau der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion wurde knapp verfehlt ($p = 0,07$; [19]). Mittlerweile wurden drei weitere RCTs mit Nabiximols in komprimierter Form publiziert. Auch in diesen Studien wurde das Signifikanzniveau für eine Überlegenheit

Tab. 4 Ergebnisse von Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien von Cannabisarzneimitteln bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen

Referenz	Datenbanken und Zeitraum Literatursuche	Wirksamkeit (95 % KI) Anzahl der Studien/Patienten in quantitativer Analyse	Verträglichkeit und Sicherheit (95 % KI) Anzahl der Studien/Patienten in quantitativer Analyse	Schlussfolgerungen der Autoren
Andreae et al. [21]	Cochrane Central, PubMed, Embase und AMED; kein Datum berichtet Handsuche in Abstracts der Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011, International AIDS Conference und World Congress of Pain 2010	OR ≥ 30 % Schmerzreduktion 3,2 (1,6–7,2) NNT 6 (3–14) 5/178	Keine quantitative Analyse	Inhaliertes Cannabis führt zu einer kurzfristigen Schmerzreduktion bei einem von sechs behandelten Patienten
Finnerup et al. [18]	PubMed/Medline Cochrane Central Embase FDA Website EMA Website Clinicaltrials.gov Additional Studies Datum des Endes der Suche nicht berichtet	RD ≥ 30 % Schmerzreduktion 0,03 (–0,03, 0,09) NNTB nicht berechnet, da kein signifikantes Ergebnis 2/149	NNH für einen zusätzlichen Abbruch wegen Nebenwirkungen 12 (9–20); 4/672	Schwache Empfehlung gegen den Einsatz von Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen
Mücke et al. [10]	Central, Medline, Embase, Clinicaltrials.gov bis November 2017	RD ≥ 30 % Schmerzreduktion 0,09 (0,03–0,15) NNTB 11 (7–33) 10/1586	NNH für einen zusätzlichen Abbruch wegen Nebenwirkungen RD 0,04 (0,02–0,07) NNTH 25 (16–50) 13/1848 Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen Cannabispräparaten und Placebo	Der potenzielle Nutzen von cannabisbasierten Arzneimitteln wird möglicherweise durch den durch sie verursachten Schaden aufgehoben
Petzke et al. [19]	Medline, Central und Clinicaltrials.gov bis November 2015	RD ≥ 30 % Schmerzreduktion 0,10 (95 % KI 0,03, 0,16) NNTB 14 (8,45) 9/1346	NNTH für einen zusätzlichen Abbruch wegen Nebenwirkungen 0,04 (0,01–0,07); NNTH 19 (13–37) 11/1572 Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cannabispräparaten und Placebo bei schwerwiegenden Nebenwirkungen	Eine kurz- und mittelfristige Therapie mit Cannabispräparaten kann bei ausgewählten Patienten mit neuropathischen Schmerzen nach dem Versagen von Erst- und Zweitlinientherapien erwogen werden

FDA Food and Drug Administration, KI Konfidenzintervall, NNTB Number Needed to Treat for Additional Benefit, NNTH Number Needed to Treat for Additional Harm, OR Odds Ratio, RD Risk Difference

des Präparates gegenüber Placebo für eine durchschnittliche Schmerzreduktion knapp verpasst. Wie bei negativen Studienergebnissen häufig praktiziert, werden in der Publikation Post-hoc-Analysen mit Subgruppen bzw. statistisch signifikante Ergebnisse mit den primären und sekundären Endpunkten zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten berichtet [29]. Die für eine Metaanalyse notwendigen Daten der Studien sind nur in der Datenbank der US National Library of Medicine zu finden. Die quantitative Analyse aller fünf Studien zeigte keine

Unterschiede zwischen Nabiximols und Placebo, weder zur Schmerzreduktion noch zur Reduktion von Schlafproblemen und psychischer Symptombelastung. Für Nabiximols wurden jedoch mehr zentralnervöse und gastrointestinale Nebenwirkungen und eine höhere Abbruchrate berichtet [30]. Aktuelle Studien zu anderen Präparaten als Nabiximols liegen beim Tumorschmerz nicht vor.

Abwägen von Nutzen und Risiken

Das Abwägen von Nutzen und Risiken einer Behandlung ist in systematischen Übersichtsarbeiten als auch in der klinischen Praxis essenziell [31]. Whiting und Co-Autoren führten keine getrennte Analyse der Nebenwirkungen und Abbruchraten für die Studien mit chronischen Schmerzen durch und berücksichtigten daher bei ihrer Empfehlung nicht die möglichen Risiken von Cannabispräparaten [13]. Im Gegensatz dazu kontrastierten Stockings und Mitarbei-

Tab. 5 Empfehlung und Nichtempfehlung von cannabisbasierten Arzneimitteln bei chronischen Schmerzen. (Nach der aktuellen kanadischen Hausarztleitlinie [32] und dem Positionspapier der European Pain Federation [33])

Indikation	Kanadische Hausarztleitlinie	Positionspapier der European Pain Federation
Neuropathische Schmerzen	Drittlinientherapie (schwache Empfehlung)	Drittlinientherapie
Krebsschmerzen	Drittlinientherapie (Add-on) (schwache Empfehlung)	Individueller Therapieversuch
Schmerz bei rheumatischen Erkrankungen (Arthrose, Fibromyalgiesyndrom, rheumatoide Arthritis, Rückenschmerz)	Stark negative Empfehlung	Individueller Therapieversuch
Kopfschmerz	Stark negative Empfehlung	Individueller Therapieversuch

ter die NNTB und die Number Needed to Treat for Additional Harm (NNTH) und schlussfolgerten, dass die Zahl der Patienten, um einen zusätzlichen Nutzen zu erzielen, hoch und, um einen zusätzlichen Schaden zu erzielen, niedrig ist ([26]; [Tab. 2](#)).

Auch wenn die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen bei neuropathischen Schmerzen das Kriterium der Pain Palliative and Supportive Care Group der Cochrane Collaboration für einen klinisch relevanten Schaden (NNTH ≤ 10) nicht erreichte und keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo bezüglich schwerer Nebenwirkungen feststellbar waren, fand sich eine Häufung von Nebenwirkungen bei Cannabispräparaten mit einer NNTH für zentralnervöse Nebenwirkungen von 3 und psychiatrische Störungen von 10 [10].

Repräsentativität der Studienpopulation

Die optimistische Schlussfolgerung von Andreae und Co-Autoren zu Cannabisblüten bei neuropathischen Schmerzen (insgesamt 178 Patienten in fünf Studien) muss nicht nur bezüglich der Studiendauer, sondern auch bezüglich der externen Validität ihrer Studienpopulationen kritisch gesehen werden. Zwei Studien wurden mit 89 Patienten mit einer HIV-assoziierten Polyneuropathie vor der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie durchgeführt [20]. Bis zu 100 % der eingeschlossenen Patienten mit HIV-Neuropathie hatten

Vorerfahrung mit dem Freizeitkonsum von Cannabis. Ein relevanter Teil der Studienpopulation der Metaanalyse war daher nichtrepräsentativ für aktuelle Patienten mit neuropathischen Schmerzen in Deutschland.

Leitlinienempfehlungen

Aktuell ist den Autoren keine interdisziplinäre evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie bekannt, welche den Einsatz von cannabisbasierten Arzneimitteln im Allgemeinen und von Medizinalhanf im Besonderen als Erstlinientherapie bei chronischen Schmerzen empfiehlt. Sowohl die aktualisierte kanadische Praxisleitlinie [32] als auch das Positionspapier der European Pain Federation (EFIC; [33]) empfiehlt einen Einsatz von Cannabispräparaten bei chronischen neuropathischen Schmerzen als Drittlinientherapie ([Tab. 5](#)). Die kanadische Leitlinie sieht eine Drittlinienindikation bei Krebsschmerzen nach Ausschöpfung etablierter Therapieoptionen und spricht eine negative Empfehlung zur Schmerztherapie bei rheumatischen und Kopfschmerzerkrankungen aus [32]. Nach dem EFIC-Positionspapier kann sowohl bei Tumorschmerzen als auch bei allen nichtneuropathischen Nichttumorschmerzsyndromen ein individueller Heilversuch nach Ausschöpfen etablierter Therapieoptionen erwogen werden. Wenn Cannabispräparate eingesetzt werden, sollen primär cannabisbasierte Rezeptur- und Fertigarzneimittel verwendet werden. Beide Leitlinien begründen diese Empfehlung mit der besseren

Datenlage und besseren Dosierbarkeit von Rezeptur- und Fertigarzneimitteln. Laut EFIC kann Medizinalhanf bei Unverträglichkeit oder Wirkungslosigkeit von Rezeptur- und Fertigarzneimitteln erwogen werden [32]. Beide Leitlinien raten vom Rauchen von Medizinalhanf (mit und ohne Tabak) wegen der mit dem Rauchen verbundenen Gesundheitsschäden ab und empfehlen den Gebrauch eines Vaporisators [32, 33].

Fazit

Je umfangreicher die Literatursuche, je höher der Anspruch an die Methodik der Metaanalyse (z. B. Einschlusskriterien für eine Metaanalyse wie Studiendauer und Anzahl der Patienten) und je stringenter die Kriterien für einen klinischen Nutzen, umso ernüchternder sind die Ergebnisse von systematischen Übersichtsarbeiten zu Cannabisarzneimitteln [9]. Lediglich bei der Therapie mit Cannabispräparaten von neuropathischen Schmerzen bzw. Schmerzen bei multipler Sklerose werden die Kriterien der Cochrane Collaboration für den Nutzen erfüllt. Bei neuropathischen Schmerzen ist weiterhin zu berücksichtigen, dass einige chronische neuropathische Schmerzsyndrome (z. B. zentraler Schmerz nach Schlaganfall) nicht in die Studien eingeschlossen wurden und die Aussage zur Wirksamkeit daher nicht für alle chronischen neuropathischen Schmerzen gilt. Weitere Einschränkungen der Validität der systematischen Übersichtsarbeiten zu neuropathischen Schmerzen wurden oben dargestellt.

Zu keinem Schmerzsyndrom liegt eine ausreichende Evidenz für Cannabisblüten vor.

Wir müssen daher die Ergebnisse der laufenden kontrollierten Studien abwarten, um den Stellenwert von Cannabispräparaten in der Schmerzmedizin besser definieren zu können. Wichtig dabei ist die Prüfung zusätzlicher Ergebnisparameter, die nicht auf den Schmerz, sondern andere Aspekte einer chronischen Schmerzstörung abzielen (z. B. Schlaf, psychische Symptombelastung, Funktion, Analgetikabedarf). Dazu können auch die Ergebnisse von Patientenregistern und Fallserien beitragen.

Innovative Ansätze in der Bewertung der bestehenden Literatur sind die Kombination von Daten aus kontrollierten und Beobachtungsstudien.

Bis zur Klärung der offenen Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit empfehlen wir Ärzten, die Patienten mit chronischen Schmerzen behandeln, dem Positionspapier der European Pain Federation [33] zu folgen: Cannabispräparate sollen nur nach Versagen etablierter Therapieoptionen und innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes als individueller Heilversuch angewendet werden. Die eher ernüchternden Ergebnisse der qualitativ hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten sollten zu realistischen Erwartungen bei Patienten und Behandlern bezüglich eines möglichen Therapieerfolges führen. Dieser individuelle Heilversuch ist in Deutschland nur aufgrund des besonderen Verständnisses von Wirksamkeit in der aktuellen Regelung des SGB V zur Verschreibung von Cannabisarzneimitteln möglich. Mit der Formulierung: „eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf...“ als Kriterium für die Erstattungsfähigkeit wurde ein nicht überprüfbarer Begriff von Wirksamkeit geschaffen. Diese juristisch bzw. politisch festgelegten Wirksamkeitskriterien entsprechen nicht den üblichen medizinischen Standards bei der Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland.

Befürworter der Ausweitung der Indikation von Cannabispräparaten sollten die Besonderheit dieser „Ausnahme“-Regelung als solche anerkennen und dabei die Risiken einer breiten Anwendung auf Basis von Expertenmeinungen und Fallserien und ohne hochwertige RCTs nicht unterschätzen [34]. Auch die Opioid-epidemie in den USA begann mit Expertenmeinungen und Fallserien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Opioiden bei allen Formen von Schmerz suggerierten [6].

Korrespondenzadresse

Winfried Häuser

Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken
Winterberg 1, 66119 Saarbrücken, Deutschland
whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Häuser und F. Petzke erklären, keine finanziellen Interessenkonflikte zu haben. W. Häuser und F. Petzke sind Autoren systematischer Übersichtsarbeiten zu Cannabispräparaten beim chronischen Schmerz. W. Häuser ist der Vorsitzende der Arbeitsgruppe zu Cannabispräparaten zur Schmerzbehandlung der European Pain Federation. W. Häuser erhielt in 2018 und 2019 Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten von Bioevents für die Organisation einer Tagung zu „Controversies on cannabis-based medicines“.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bühring P (2016) Ärzte gegen Cannabisblüten. Dtsch Arztl 3:109
2. Krcevski-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. Eur J Pain 22:440–454
3. Fitzcharles MA, Eisenberg E (2018) Medical cannabis: a forward vision for the clinician. Eur J Pain 22:485–491
4. D'Souza DC, Ranganathan M (2015) Medical marijuana: is the cart before the horse? JAMA 313:2431–2432
5. Marschall U, L'hoest H, Hennig B (2018) Heilsbringer Cannabis – wirklich ein Segen für die Schmerzmedizin? <https://www.barmer.de/blob/165626/8ca56b2d83992b891bdff6f3ec01c93/data/dl-12-heilsbringer-cannabis---wirklich-ein-segen-fuer-die-schmerzmedizin-.pdf>. Zugriffen: 1. Okt. 2018
6. Häuser W, Finnerup NB, Moore RA (2018) Systematic reviews with meta-analysis on cannabis-based medicines for chronic pain: a methodological and political minefield. Pain 159:1906–1907
7. Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W (2016) Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety. Schmerz 30:25–36
8. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F (2017) Cannabinoids in pain management and palliative medicine. Dtsch Arztl Int 114:627–634
9. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA (2018) Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management—An overview of systematic reviews. Eur J Pain 22:455–470
10. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W (2018) Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 3:CD12182
11. Baron R, Maier C, Attal N et al (2017) Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. Pain 158:261–272
12. Attal N, de Andrade DC, Adam F et al (2016) Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 15:555–565
13. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al (2015) Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 313:2456–2473
14. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP et al (2014) How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. JAMA 312:171–179
15. 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
16. Aviram J, Samuely-Leichtag G (2017) Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Physician 20:E755–E796
17. Hauser W, Fitzcharles MA (2017) The perils of overestimating the efficacy of cannabis-based medicines for chronic pain management. Pain Physician 21:E79–E80
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 14:162–173
19. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W (2016) Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review of randomized controlled studies. Schmerz 30:62–88
20. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Watanabe N (2005) Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. Int Clin Psychopharmacol 20:49–52
21. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N et al (2015) Inhaled cannabis for chronic Neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. J Pain 16:1221–1232
22. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D (2008) Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. J Pain 9:164–173
23. Erlich O (2018) Cannabis – keine Empfehlung bei Fibromyalgiesyndrom? https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/schmerz/article/969646/schmerzexperte-cannabis-keine-empfehlung-fibromyalgie.html?wt_mc=nl.upd.AEZ_NL_NEWSLETTER.2018-08-.Arzneimittelpolitik (Erstellt: 22. Aug. 2018). Zugriffen: 24. Aug. 2018
24. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W (2016) Cannabinoids for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 7:CD11694
25. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press, Washington, DC
26. Stockings E, Campbell G, Hall WD et al (2018) Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. Pain 59:1932–1954
27. Speich B, von Niederhäusern B, Schur N et al (2018) Systematic review on costs and resource use of randomized clinical trials shows a lack of transparent and comprehensive data. J Clin Epidemiol 96:1–11
28. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K (2009) Outcome reporting in industry-sponsored trials for gabapentin for off-label use. N Engl J Med 361:1963–1971
29. Fallon MT, Lux AE, McQuade R et al (2017) Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two

- double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain* 11:119–133
30. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA (2019) Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz*. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0373-3>
 31. Godlee F (2013) Balancing benefits and harms. *BMJ* 346:f3666
 32. Allan GM, Ramji J, Perry D et al (2018) Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician* 64:111–120
 33. Häuser W, Finn DP, Kalso E (2018) European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain* 22:1547–1564
 34. Schmelz M, Häuser W, Hoch E, Petzke F, Sommer C (2019) Cannabisbasierte Arzneimittel? Experten-konsens gegen systematische Übersichtsarbeiten? *Schmerz* 33:97–99