

Schmerz 2016 · 30:62–88
 DOI 10.1007/s00482-015-0089-y
 Online publiziert: 1. Februar 2016
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published
 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights
 reserved 2016



F. Petzke¹ · E.K. Enax-Krumova² · W. Häuser^{3,4}

¹ Schmerz-Tagesklinik und -Ambulanz, Klinik für Anästhesiologie,
 Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

² Neurologische Klinik, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH,
 Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

³ Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken GmbH, Saarbrücken, Deutschland

⁴ Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,
 Technische Universität München, München, Deutschland

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen

Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien

Neuropathischer Schmerz wurde von der Special Interest Group der International Association for the Study of Pain (IASP) als Schmerz definiert, der als direkte Folge einer Verletzung oder Erkrankung des somatosensorischen Systems entsteht („pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system“), und in die IASP Taxonomy übernommen [1, 2]. Neuropathischer Schmerz kann einerseits als zentral (Schaden des Gehirns oder des Rückenmarks) oder peripher (Schaden eines peripheren Nervs, eines Plexus, eines Hinterwurzelganglions, einer Nervenwurzel) klassifiziert werden, andererseits nach seiner Ätiologie eingeteilt werden: ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, Entzündung, neurotoxisch, neurodegenerativ, paraneoplastisch, metabolisch, vitaminmangel- und malignombedingt [3].

Grundsätzlich ist neuropathischer Schmerz die Konsequenz einer maladaptiven Antwort des Nervensystems auf zahlreiche potenzielle Schadensmechanismen. Er ist gekennzeichnet durch Schmerzen in Abwesenheit von noxischen Stimuli und kann spontan (kontinuierlich oder paroxysmal) oder durch äußere Reize (z. B. Berührung) aus-

gelöst werden. Neuropathischer Schmerz ist assoziiert mit typischen klinischen Befunden wie sensorischen Defiziten („loss of function“: z. B. Taubheit) und/oder einer übersteigerten Wahrnehmung sensorischer Reize („gain of function“: z. B. Allodynie). Die Symptommuster können sich zwischen einzelnen Krankheiten und Patienten mit derselben Krankheit unterscheiden, vielleicht als Folge unterschiedlicher Schmerzmechanismen [4].

Eine systematische Übersicht von epidemiologischen Studien über die Prävalenz neuropathischer Schmerzen kam entsprechend dieser verschiedenen Sichtweisen zu folgenden Ergebnissen. Die Prävalenz von chronischen Schmerzen mit neuropathischen Charakteristika liegt zwischen 6,9 und 10%. Bei spezifischen Erkrankungen kommen neuropathische Schmerzen ebenfalls mit großer Variabilität vor, z. B. bei der postherpetischen Neuralgie mit 3,9–42,0 Fällen/100.000 Personenjahre, bei der Trigeminusneuralgie mit 12,6–28,9 Fällen/100.000 Personenjahre und bei der schmerzhaften diabetischen peripheren Neuropathie mit 15,3–72,3 Fällen/100.000 Personenjahre [5].

Aktuelle Leitlinien zum neuropathischen Schmerz empfehlen übereinstimmend spezielle Antidepressiva und Antikonvulsiva zur Behandlung [6, 7]. Der Anteil der Patienten, die eine substanzielle Schmerzreduktion ($\geq 50\%$) mit diesen Medikamenten angeben, liegt bei 10–25% über Placebo mit einer „number needed to treat for an additional beneficial outcome“ (NNTB) zwischen 4 und 10 [6]. Daher besteht die Notwendigkeit, die Wirksamkeit anderer medikamentöser Therapieoptionen, z. B. von Cannabisprodukten, bei chronischen neuropathischen Schmerzen zu überprüfen.

Derzeit können in Deutschland drei Cannabisprodukte per Betäubungsmittelrezept verschrieben werden: Dronabinol [teilsynthetisch produziertes Tetrahydrocannabinol (THC)], Nabilon (vollsynthetisch hergestelltes THC) und eine Kombination von THC und Cannabidiol (CBD; Nabiximols) als oromukosales Spray. Zudem besteht die Möglichkeit einer Ausnahmeerlaubnis durch das Bundesinstitut für Arzneimittel zur Verwendung von Cannabisblüten aus der Apotheke. Zugelassen und von den Krankenkassen erstattet wird in Deutsch-

Tab. 1 Suchstrategie in PubMed

Suchbegriff	Anzahl Treffer
#1 Cannabis	7059
#2 (cannabis* or hash* or hemp or marijuana or marihuana or ganka or bhang).tw	34.797
#3 Dronabinol	6000
#4 (dronabinol or marinol or nabilone or cesamet or dexanabinol or tetrahydrocannabinol or sativex or „HU 211“).tw	5499
#5 or/#1-#4	38.524
#6 Exp Neuralgia	14.819
#7 (pain* or neuralgia or neuropathic).tw	458.903
#8 #6 or #7	463.342
#9 #5 and #8	1866
#10 Cannabis	7059
#11 (cannabis* or hash* or hemp or marijuana or marihuana or ganka or bhang).tw	34.797
#12 Dronabinol	6000
#13 (dronabinol or marinol or nabilone or cesamet or dexanabinol or tetrahydrocannabinol or sativex or „HU 211“).tw	5499
#14 or/#10-#13	38.524
#15 Exp Neuralgia	14.819
#16 (pain* or neuralgia).tw	454.796
#17 #15 or #16	459.269
#18 #14 and #17	1856
#19 Randomized controlled trial.pt	410.003
#20 Controlled clinical trial.pt	91.564
#21 Randomized.ab.	302.311
#22 Placebo.ab.	157.143
#23 Drug therapy.fs.	1.832.838
#24 Randomly.ab.	213.960
#25 Trial.ab.	314.470
#26 Groups.ab.	1.350.568
#27 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	3.455.093
#28 Exp animals/not humans.sh.	4.111.231
#29 #27 not #28	2.945.405
#30 #18 and #29	744

land bisher nur die Mischung von THC und CBD als oromukosales Spray zur Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose (MS). In der Regel übernehmen die Krankenkassen die Kosten für Cannabisprodukte außerhalb dieser Zulassung bisher nicht. Die Bundesregierung plant, den Gebrauch von Cannabinoiden bei bestimmten medizinischen Indikationen zu erleichtern. Ein Referententwurf der Bundesregierung schlägt die Einrichtung einer staatlichen Stelle, die den Anbau und Handel von Cannabis (Medizinalhanf) zur Schmerztherapie überwachen soll („Cannabisagentur“), vor [8]. Bei welchen chronischen Schmerzsyndromen Cannabisprodukte in Zukunft in Deutschland verwendet werden können, ist noch nicht geklärt.

Cannabisprodukte werden von einer kanadischen Leitlinie als eine Therapieoption bei chronischen neuropathischen Schmerzen genannt [9], eine amerikanische Leitlinie sieht eine Indikation für zentrale Schmerzen und Spastik bei MS [10]. Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten kamen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisprodukten bei chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen [6, 10–14]. Dies erklärt sich vermutlich in erster Linie durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien (Tab. 8) oder durch den Fokus auf Spastik und Schmerz [10].

In Anbetracht der Diskussionen um den Einsatz von Cannabisprodukten zu medizinischen Zwecken ist das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit, die vorhandene Evidenz für die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo oder etablierten Therapien bei Patienten aller Altersklassen mit neuropathischen Schmerzsyndromen zusammenzufassen. Von besonderem Interesse sind die Datenlage zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Medizinalhanf im Vergleich zu Placebo, etablierten Therapien oder (teil-)synthetisch hergestellten Cannabinoiden sowie die Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse der aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema.

Methoden

Diese Übersichtsarbeit wurde gemäß dem Preferred-Reporting-Items-for-Systematic-Reviews-and-Meta-Analyses (PRISMA)-Statement [15], den IMMPACT-Empfehlungen [16] und nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration [17] durchgeführt.

Datenbanken und Suchstrategie

Es wurde eine systematische Suche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und PubMed bis November 2015 durchgeführt. Die Suchstrategie für PubMed ist in Tab. 1 dargestellt.

Weiterhin wurde auf Clinicaltrials.gov nach noch nicht veröffentlichten Studienergebnissen gesucht. Die Treffer wurden mit der Literaturliste von aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten [6, 10–14] sowie mit der Datenbank der International Association for Cannabinoid Medicines (IACM; [18]) abgeglichen. Weiterhin wurden die Literaturlisten der gefundenen Originalarbeiten manuell überprüft.

Die Literatursuche wurde von 2 Autoren (FP; WH) unabhängig durchgeführt. Die Suchergebnisse wurden auf der Grundlage von Titeln, Abstracts und teilweise Volltextanalysen unter Verwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien (Filter) für die Verwendbarkeit für die Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien [„randomized controlled trials“ (RCT)] analysiert. Filter 1 schloss Suchergebnisse bei folgenden Kriterien aus: Fragestellung nicht untersucht; keine kontrollierte Studie; Tierstudien; keine vollständige Publikation (z. B. Abstract); Fallberichte; Leserbriefe; Doppelpublikation; erkennbare Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien im Abstract. Die verbleibenden Studien wurden im Volltext bestellt. Filter 2 bedeutete den „Ein- und Ausschluss aufgrund der Kriterien des Filters 1 nach Lektüre der Volltexte“.

F. Petzke · E.K. Enax-Krumova · W. Häuser

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen. Eine systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisprodukten in der Behandlung neuropathischer Schmerzsyndrome wurde in aktuellen Übersichtsarbeiten unterschiedlich eingeschätzt.

Material und Methoden. Eine systematische Literatursuche bis November 2015 wurde in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed und Clinicaltrials.gov durchgeführt. Gesucht wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit einer Studiendauer von ≥ 2 Wochen und einer Studienteilnehmerzahl von mindestens $n = 9$ pro Studienarm mit Medizinalhanf und/oder (halb-)synthetischen Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo oder einem anderen aktiven Medikament bei chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen. Klinische Endpunkte der Analyse waren Wirksamkeit ($\geq 30\%$ ige bzw. 50% ige Schmerzreduktion, durchschnittliche Schmerzintensität, globale Besserung, gesundheitsbezogene Lebensqualität), Verträglichkeit (Abbruchrate wegen Nebenwirkungen; zentralnervöse und psychiatrische Nebenwirkungen) und Sicherheit (schwerwiegende Nebenwirkungen). Mithilfe eines Random-effects-Modells wurde für kategoriale Daten die absolute Risikodifferenz (RD) und für kontinuierliche Variablen die standardisierte Mittelwert-

differenz (SMD) berechnet. Die methodische Qualität der RCT wurde mit dem Cochrane Risk of Bias Tool evaluiert.

Ergebnisse. Wir schlossen 15 RCT und 1619 Teilnehmer ein. Die Studiendauer lag zwischen 2 und 15 Wochen. Zehn Studien verwendeten ein pflanzenbasiertes Spray aus Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol, 3 Studien ein synthetisches Cannabinoid (2-mal Nabilon, 1-mal Dronabinol) und 2 Studien Medizinalhanf. Die 13 Studien mit parallelem bzw. Cross-over-Design ergaben folgende Ergebnisse [mit 95 %-Konfidenzintervall (KI)]: Cannabinoide waren Placebo in der Reduktion der Schmerzintensität mit einer SMD von $-0,10$ (95 %-KI: $-0,20$ – $-0,00$; $p = 0,05$; 13 Studien mit 1565 Teilnehmern), in der Häufigkeit einer $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion mit einer RD von $0,10$ [95 %-KI: $0,03$ – $0,16$; $p = 0,004$; 9 Studien mit 1346 Teilnehmern; „number needed to treat for additional benefit“ (NNTB): 14; 95 %-KI: 8–45] und in der Häufigkeit einer starken oder sehr starken globalen Verbesserung mit einer RD von $0,09$ (95 %-KI: $0,01$ – $0,17$; $p = 0,02$; 7 Studien mit 1092 Teilnehmern; NNTB: 15; 95 %-KI: 8–58) überlegen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden und Placebo in der Häufigkeit einer $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion, in der Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen. Patienten unter Cannabinoiden brachen die Therapie häufiger wegen Nebenwirkungen ab [RD: $0,04$; 95 %-KI: $0,01$ – $0,07$; $p = 0,009$; 11 Studien mit 1574 Teilnehmern; „number needed to treat for additional harm“ (NNTH): 19; 95 %-KI: 13–37], berichteten häufiger zentralnervöse Nebenwirkungen (RD: $0,38$; 95 %-KI: $0,18$ – $0,58$; $p = 0,0003$; 9 Studien mit 1304 Teilnehmern; NNTH: 3; 95 %-KI: 2–4) und ebenso psychiatrische Nebenwirkungen (RD: $0,11$; 95 %-KI: $0,06$ – $0,16$; $p < 0,0001$; 9 Studien mit 1304 Teilnehmern; NNTH: 8; 95 %-KI: 7–12).

Schlussfolgerungen. Cannabinoide waren Placebo in der Wirksamkeit geringfügig überlegen, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen. Hinsichtlich der Sicherheit im Studienzeitraum ergab sich kein Unterschied. Bei ausgewählten Patienten mit neuropathischen Schmerzen können Cannabinoide für eine kurz- und mittelfristige Therapie mit Cannabinoiden bei nicht ausreichendem Effekt von Erst- und Zweitlinientherapien in Betracht gezogen werden.

Schlüsselwörter

Cannabis · Tetrahydrocannabinol · Cannabidiol · Nabilon · Dronabinol

Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain. A systematic review of randomized controlled studies

Abstract

Background. Recently published systematic reviews came to different conclusions with respect to the efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for treatment of chronic neuropathic pain.

Material and methods. A systematic search of the literature was carried out in MEDLINE, the Cochrane central register of controlled trials (CENTRAL) and clinicaltrials.gov up until November 2015. We included double-blind randomized placebo-controlled studies (RCT) of at least 2 weeks duration and with at least 9 patients per treatment arm comparing medicinal cannabis, plant-based or synthetic cannabinoids with placebo or any other active drug treatment in patients with chronic neuropathic pain. Clinical endpoints of the analyses were efficacy (more than 30 % or 50 % reduction of pain, average pain inten-

sity, global improvement and health-related quality of life), tolerability (drop-out rate due to side effects, central nervous system and psychiatric side effects) and safety (severe side effects). Using a random effects model absolute risk differences (RD) were calculated for categorical data and standardized mean differences (SMD) for continuous variables. The methodological quality of RCTs was rated by the Cochrane risk of bias tool.

Results. We included 15 RCTs with 1619 participants. Study duration ranged between 2 and 15 weeks. Of the studies 10 used a plant-derived oromucosal spray with tetrahydrocannabinol/cannabidiol, 3 studies used a synthetic cannabinoid (2 with nabilone and 1 with dronabinol) and 2 studies used medicinal cannabis. The 13 studies with parallel or cross-over design yielded the fol-

lowing results with 95 % confidence intervals (CI): cannabinoids were superior to placebo in the reduction of mean pain intensity with SMD -0.10 (95 % CI -0.20 – -0.00 , $p = 0.05$, 13 studies with 1565 participants), in the frequency of at least a 30 % reduction in pain with an RD of 0.10 [95 % CI 0.03 – 0.16 , $p = 0.004$, 9 studies with 1346 participants, number needed to treat for additional benefit (NNTB) 14, 95 % CI 8–45] and in the frequency of a large or very large global improvement with an RD of 0.09 (95 % CI 0.01 – 0.17 , $p = 0.009$, 7 studies with 1092 participants). There were no statistically significant differences between cannabinoids and placebo in the frequency of at least a 50 % reduction in pain, in improvement of health-related quality of life and in the frequency of serious adverse events. Patients treat-

ed with cannabinoids dropped out more frequently due to adverse events with an RD of 0.04 [95 % CI 0.01–0.07, $p=0.009$, 11 studies with 1572 participants, number needed to treat for additional harm (NNT) 19, 95 % CI 13–37], reported central nervous system side effects more frequently with an RD of 0.38 (95 % CI 0.18–0.58, $p=0.0003$, 9 studies with 1304 participants, NNT 3, 95 % CI 2–4)

and psychiatric side effects with an RD of 0.11 (95 % CI 0.06–0.16, $p<0.0001$, 9 studies with 1304 participants, NNT 8, 95 % CI 7–12).

Conclusion. Cannabinoids were marginally superior to placebo in terms of efficacy and inferior in terms of tolerability. Cannabinoids and placebo did not differ in terms of safety during the study period. Short-term and intermediate-term therapy with cannabinoids

can be considered in selected patients with chronic neuropathic pain after failure of first-line and second-line therapies.

Keywords

Cannabis · Tetrahydrocannabinol · Cannabidiol · Nabilone · Dronabinol

Ein- und Ausschlusskriterien

Arten von Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien gliederten sich wie folgt:

Einschlusskriterien:

- Randomisierte oder quasi-randomisierte, kontrollierte Studien mit therapeutischer Zielsetzung und einer Dauer von ≥ 2 Wochen (Aufdosierung und Erhaltungsphase bei Parallel- und Cross-over-Design; „double blind withdrawal phase“ für Enriched-enrolment-randomized-withdrawal(EERW)-Design; bei Cross-over-Studien Summe der Behandlungstage pro Medikament im Falle von mehreren Behandlungsepisoden)
- Studienveröffentlichung in einer Zeitschrift mit Peer-review-Verfahren
- Studien mit einem Parallel-, Cross-over- und EERW-Design
- Studien mit Cross-over-Design wurden nur eingeschlossen, wenn
 - die Daten der beiden Behandlungsperioden getrennt berichtet wurden oder
 - statistische Tests durchgeführt wurden, die keinen Hinweis auf einen signifikanten Carry-over-Effekt zeigten, oder
 - statistische Anpassungen im Falle eines signifikanten Carry-over-Effekts durchgeführt wurden oder
 - andere Maßnahmen beschrieben wurden, um einen Carry-over-Effekt zu vermeiden.
- Studien, die mindestens eines der unten aufgeführten Ergebnismaße für Wirksamkeit und mindestens eines für Verträglichkeit/Sicherheit berichteten
- Je Studienarm mindestens 9 Patienten

Ausschlusskriterien:

- Studien, die nur als Abstracts oder Poster publiziert waren
- Studien, deren primäres Ziel die Überprüfung der Wirksamkeit von Cannabinoiden als Bedarfsmedikation war

Teilnehmer

Entsprechend den Studien schlossen wir Patienten mit folgenden chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen ein:

- Zentraler neuropathischer Schmerz (z. B. nach Schlaganfall, MS)
- Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) Typ II
- Human-immunodeficiency-virus(HIV)-assoziierte periphere Neuropathie
- Schmerzhaftes diabetische Polyneuropathie
- Polyneuropathie anderer Ätiologie, z. B. toxisch (Alkohol, Zytostatika)
- Phantomschmerz
- Postherpetische Neuralgie
- Postoperativer oder traumatischer neuropathischer Schmerz (peripherer Nervenschaden; Plexusschädigung)
- Rückenmarksverletzung
- Trigeminusneuralgie

Studien, in denen zwar chronischer Schmerz bei neurologischen Erkrankungen mit erhoben wurde, aber nicht explizit festgelegt wurde, dass der Schmerz neuropathisch war, wurden ausgeschlossen. Studien mit „mixed pain“ [19] wurden ausgeschlossen, da

- das Konzept derzeit weder international akzeptiert noch validiert ist und
- der Fokus der Übersichtsarbeit auf neuropathischen Schmerzen lag.

Interventionen

Wir schlossen Studien ein, in denen inhalierter oder mit der Nahrung aufgenommener pflanzlicher Cannabis bzw. Marihuana (sog. Medizinalhanf), teilsynthetisch (aus Cannabispflanze extrahiert und chemisch aufbereitet) oder vollsynthetisch hergestellte und oral oder nasal zugeführte Cannabinoide (z. B. CBD, Dronabinol, Nabilon) mit Placebo oder einem anderen aktiven Medikament verglichen wurden.

Datenextraktion und -eingabe

Die Autoren extrahierten in 2 Paaren (FP, EK; FP, WH) Daten zu Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, Teilnehmermerkmalen, Interventionsgruppen, Interventionen, zum Studienland und zur Studienfinanzierung. Waren die Daten nicht in einem für die Datenextraktion geeigneten Format verfügbar, verzichteten wir auf eine Anfrage bei den Studienautoren zur Klärung des Problems. Die Dateneingabe in die statistische Software erfolgte durch einen Autor (WH) und wurde durch einen anderen (FP) überprüft. Bei Meinungsverschiedenheiten wurde im Gespräch eine Einigung herbeigeführt.

Umgang mit fehlenden Daten

Wenn sowohl Baseline-observation-carried-forward(BOCF)- als auch Last-observation-carried-forward(LOCF)-Daten für eine Intention-to-treat(ITT)-Analyse angeführt waren, gaben wir den BOCF-Daten den Vorzug. Fehlten Mittelwerte (MW) oder Standardabweichungen (SD), berechneten wir sie aus den t-Werten, Konfidenzintervallen (KI) oder Standardfehlern, soweit diese im Beitrag angegeben waren. Ließen sich fehlende SD nicht aus diesen Werten ermitteln,

Tab. 2 Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund nach Lektüre des vollständigen Texts

Studie ^a	Art des Cannabinoids	Anzahl der Patienten; behandelte Krankheit	Grund
Abrams 2007 [A16]	Cannabiszigaretten	55 Patienten mit HIV-assoziiertes Neuropathie	Behandlungsperiode von nur 5 Tagen
Corey-Bloom 2012 [A17]	Cannabiszigaretten	30 Patienten mit MS	Keine explizite Diagnose neuropathischer Schmerzen
Karst 2003 [A18]	Synthetisches CT3	21 Patienten mit zentralem und peripherem neuropathischem Schmerz	Daten der Ergebnismaße der Wirksamkeit nicht für Metaanalyse geeignet
Notcutt 2004 [A19]	THC vs. CBD vs. THC/CBD	34 „N-of-1 trials“	2 Patienten ohne neuropathischen Schmerz
Novotna 2011 [A20]	THC/CBD-Mundspray	572 Patienten mit MS und therapierefraktärer Spastik	Keine explizite Diagnose neuropathischer Schmerzen
Turcotte 2015 [A21]	Nabilon	15 Patienten mit neuropathischem Schmerz bei MS	$n < 9$ pro Behandlungsarm
Wade 2003 [A22]	THC vs. CBD vs. THC/CBD	20 Patienten mit zentralem und peripherem neuropathischem Schmerz	Nur 13/20 mit Schmerz; keine explizite Diagnose neuropathischer Schmerzen
Wade 2004 [A23]	THC/CBD-Mundspray	160 Patienten mit Schmerz bei MS	Keine explizite Diagnose neuropathischer Schmerzen
Wilsey 2008 [A24]	Cannabiszigaretten	38 Patienten mit zentralem und peripherem neuropathischem Schmerz	Studiendauer < 1 Woche
Wilsey 2013 [A25]	Vaporisierter Cannabis	39 Patienten mit zentralem und peripherem neuropathischem Schmerz	Studiendauer < 1 Woche
Wissel 2006 [A26]	Nabilon	11 Patienten mit MS und Erkrankung des oberen Motoneurons	Keine explizite Diagnose neuropathischer Schmerzen
Zajicek 2003 [A27]	Orales Cannabisextrakt (THC)	667 Patienten mit MS	Keine explizite Diagnose neuropathischer Schmerzen
Zajicek 2012 [A28]	Orales Cannabisextrakt (THC)	275 Patienten mit MS	Keine explizite Diagnose neuropathischer Schmerzen

CBD Cannabidiol; HIV, human immunodeficiency virus; MS multiple Sklerose; THC Tetrahydrocannabinol.

^aQuellenangaben s. **Infobox 2**.

wurde die Studie von der entsprechenden Analyse ausgeschlossen. Wenn Schmerzreduktionsraten von ≥ 30 bzw. ≥ 50 % nicht berichtet wurden, wurden sie – falls MW und SD der Schmerzintensität bei Baseline und Ende der Therapie berichtet waren – mithilfe einer validierten Imputationsmethode berechnet [20]. Als Signifikanzniveau wurde ein p -Wert $\leq 0,05$ festgesetzt.

Ergebnismaße

Folgende Ergebnismaße für Wirksamkeit und Risiken wurden gewählt [21]:

Wirksamkeit

1. Anzahl der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Schmerzreduktion
2. Anzahl der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Schmerzreduktion
3. Durchschnittliche Schmerzintensität. Wir beschlossen post hoc, falls sowohl die allgemeine Schmerzintensität als auch gezielt die Intensität neuropathischer Schmerzen

berichtet wurde, die allgemeine Schmerzintensität zu wählen, da neuropathische Schmerzscores nur von einem Teil der Studien verwendet wurden.

4. Allgemeine Besserung (Zahl der Patienten, die eine globale starke oder sehr starke Besserung angeben)
5. Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Wir beschlossen post hoc folgende Reihenfolge der Auswahl, falls mehr als ein Lebensqualitätsscore verwendet wurde: EuroQoL-5D, Gesamtgesundheitszustand, visuelle Analogskala (VAS) 100 > EuroQoL-5D-Score; EuroQoL-5D > SF-36; SF-36, körperlicher Summenwert > SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit > SF-36, mentaler Summenwert; SF-36 > Pain Disability Index.

Verträglichkeit

1. Anzahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen

2. Anzahl der Patienten mit zentralnervösen Nebenwirkungen, nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; [22]).
3. Anzahl der Patienten mit psychiatrischen Nebenwirkungen (nach MedDRA; [22])

Sicherheit

1. Anzahl der Patienten mit (schwerwiegenden) Nebenwirkungen inklusive Anzahl verstorbener Patienten

Datensynthese

Die quantitative Datensynthese erfolgte mit der Software RevMan [23]. Als Effektmaße wurden absolute Risikodifferenzen (RD) für dichotome Variablen und standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) für kontinuierliche Variablen gewählt, die mittels eines Random-effects-Modells (Methode der inversen Varianz) berechnet wurden. Die 95 %-KI für die Effektmaße wurden

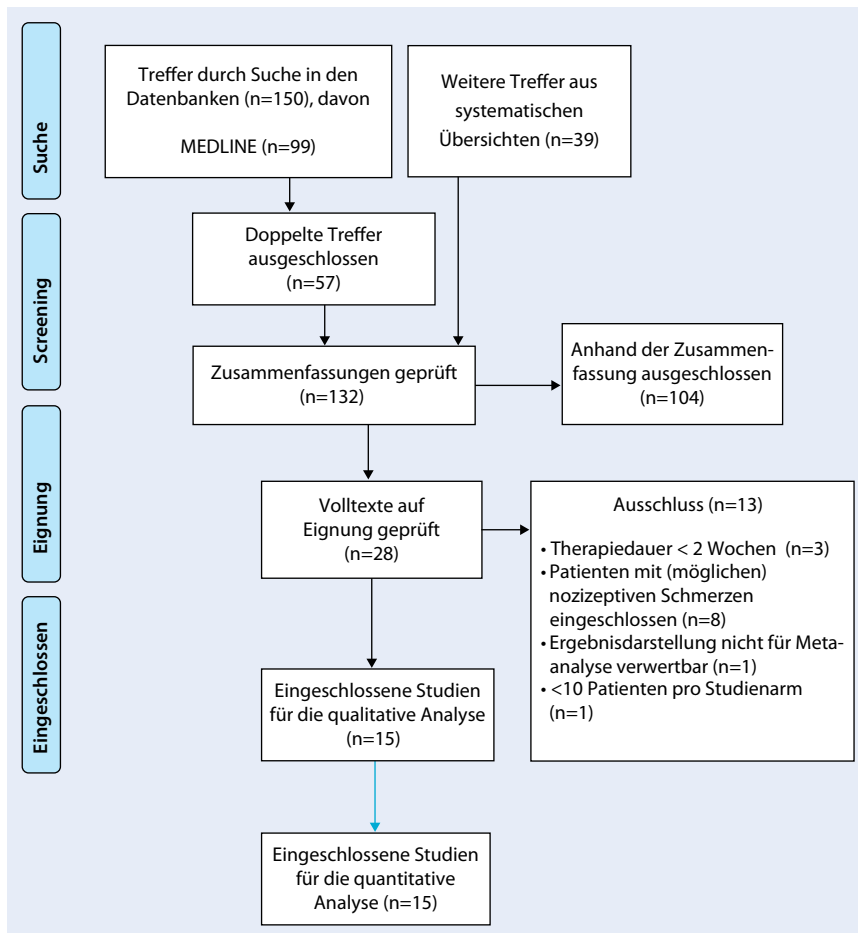


Abb. 1 ▲ Studienflussdiagramm

berechnet. Der Grenzwert für einen relevanten Nutzen bzw. Schaden wurde durch eine NNTB bzw. „number needed to treat for additional harm“ (NNTH) < 10 festgesetzt [24]. Die Einteilung der Effektstärken der SMD erfolgte nach Cohen: 0–0,2: nicht substanziell; 0,2–0,5: gering; 0,5–0,8: mäßig; $> 0,8$: stark [25]. Ein minimal bedeutsamer Unterschied („minimal important difference“) wurde bei einer SMD $\geq 0,2$ angenommen [26]. Die Heterogenität der gepoolten Effektstärken wurde an Hand der I^2 -Statistik bestimmt; $I^2 > 50\%$ wurde als substanzielle Heterogenität bewertet [17].

Die Qualität der Evidenz wurde nach dem Cochrane Risk of Bias Table bestimmt [17, 27]. Die Qualität der Evidenz wurde wie folgt eingeteilt: hoch: geringes Risiko einer Verzerrung in 6–8 Kriterien; mäßig: geringes Risiko einer Verzerrung in 3–5 Kriterien; niedrig: geringes Risiko einer Verzerrung in 0–2 Kriterien [27].

Einschätzung des Publikationsbias

Ein Publikationsbias wurde nach folgender Methode bestimmt: Anzahl der unpublizierten Daten mit einem Nulleffekt, die notwendig sind, um eine klinisch irrelevante NNT von ≥ 10 zu erzielen [24].

Subgruppenanalyse

Wir planten folgende Subgruppenanalysen: einzelne neuropathische Schmerzsyndrome (z. B. schmerzhafte periphere diabetische Polyneuropathie; postherpetische Neuralgie, MS); synthetische vs. teilsynthetische Cannabinoide vs. Medizinalhanf; industriell (pharmazeutische Firma) vs. öffentlich gesponserte Studien.

Sensitivitätsanalyse

Wir planen Sensitivitätsanalysen durch Ausschluss von Studien, in denen wir MW und/oder SD aus Abbildungen extrahierten.

Ergebnisse

Literatursuche

Abb. 1 gibt den Studienfluss der Literatursuche wieder. Wir schlossen 13 Studien mit 1927 Patienten nach Lektüre der Volltexte aus. Ausschlussgrund war bei 3 Studien die kurze Studiendauer. Acht Studien mit MS-Patienten wurden ausgeschlossen, da das Einschlusskriterium nicht der neuropathische Schmerz, sondern eine MS-assoziierte Spastik war. Schmerz wurde in den Studien lediglich als sekundäres Ergebnismaß berichtet. Die Studien stellten nicht explizit fest, dass es sich um neuropathische Schmerzen handelte, auch war neuropathischer Schmerz kein Einschlusskriterium. Eine Studie wurde wegen geringer Teilnehmerzahl ausgeschlossen, eine Studie wegen nicht für die Metaanalyse verwertbarer Endpunkte (Tab. 2). Wir schlossen 15 Studien (Infobox 1) mit 1619 Patienten ein. Quellenangaben zu den ausgeschlossenen Studien finden sich in Infobox 2.

Eigenschaften der eingeschlossenen Studien

Studiendesign

Vier Studien hatten ein Cross-over-, 10 Studien ein Parallel- und eine Studie ein EERW-Design. Eine Studie mit einem Paralleldesign schloss eine EERW-Phase an. Sieben Studien hatten eine Dauer < 4 Wochen, 6 eine Dauer von 4–12 Wochen und 2 eine Dauer von 12–24 Wochen. Acht Studien wurden in Europa, 4 in Nordamerika und 3 auf mehreren Kontinenten durchgeführt. Neun Studien wurden vom Hersteller des Cannabisprodukts und 6 Studien von öffentlichen Trägern gefördert (Tab. 3).

Tab. 3 Charakteristika der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Referenz ^a	Land der Studie/ Sponsoring	Zahl der Patienten	Studiendesign	Art des neuro- pathischen Schmerzes	Art des Cannabinoids und Dosis	Kontrollen/ Prüfung der Verblindung
Berman 2004 [A1]	Großbritannien/ durch Industrie ge- sponsert	48 Patienten	Cross-over, je 2 Wochen, mit 2-wöchiger Aus- waschphase	Plexus-brachialis-Neu- ropathie nach Trauma mit „intractable pain“	THC und CBD als Mund- spray (bis 48-mal/24 h, maximal 130 mg THC/120 mg CBD), THC als Mundspray (bis 48-mal/24 h, maximal 130 mg THC/120 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft, als Störfaktor dis- kutiert
Ellis 2009 [A2]	USA/öffentlich ge- sponsert	34 Patienten	Cross-over, je 2 Wochen, mit 2-wöchiger Aus- waschphase	Neuropathischer Schmerz bei HIV, Diagnose durch Neurologen und Total Neuropathy Score	Cannabiszigaretten (THC-Gehalt je nach Wirksamkeit und Ver- träglichkeit 4–8%)	Placebozigaret- te/Verblindung geprüft (> 90 % identifizieren aktive Behand- lung in beiden Phasen)
Frank 2008 [A3]	Großbritannien/ durch Industrie ge- sponsert	48 Patienten mit Cannabinoid, dann Dihydro- codein; 48 Pa- tienten mit Dihy- drocodein, dann Cannabinoid	Cross-over, je 6 Wochen, mit 2-wöchiger Aus- waschphase	Zentrale und peri- phere Neuropathie verschiedener Ätio- logie, definierte dia- gnostische Kriterien für neuropathischen Schmerz erfüllt	Nabilon auf 2 mg/Tag	Dihydrocodein auf 240 mg/Tag/ Verblindung nicht geprüft
Langford 2013 [A4]	Großbritannien, Tschechische Repub- lik, Kanada, Spanien, Frankreich/durch In- dustrie gesponsert	167 Patienten mit Cannabinoid; 172 Patienten mit Placebo	Parallel, 1 Woche Baseline, 14 Wo- chen Therapie	Zentraler neuro- pathischer Schmerz bei MS, nicht weiter spezifiziert	THC und CBD als Mund- spray (bis 12-mal/24 h, maximal 32,5 mg THC/30 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
Langford 2013 [A4]	Großbritannien, Tschechische Repub- lik, Kanada, Spanien, Frankreich/durch In- dustrie gesponsert	21 Patienten mit Cannabinoid; 20 Patienten mit Placebo	EERW, 2 Wochen Retitration, 12 Wochen Therapie, stabile Phase, 4 Wochen randomisiertes Absetzen	Zentraler neuro- pathischer Schmerz bei MS, nicht weiter spezifiziert	THC und CBD als Mund- spray (bis 12-mal/24 h, maximal 32 mg THC/30 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
Lynch 2014 [A5]	Kanada/Medikation von Industrie bereit- gestellt; Studie aus Eigenmitteln	18 Patienten mit Cannabinoid und Placebo	Cross-over, je 4 Wochen	Chemotherapieinduzi- erte Polyneuropathie, Nachweis senso- rischer Abnormitäten	THC und CBD als Mund- spray (bis 12-mal/24 h, maximal 32 mg THC/30 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
NCT00710424 [A6]	Tschechische Repub- lik, Rumänien, Groß- britannien/durch Industrie gesponsert	132 Patienten mit Cannabinoid; 142 Patienten mit Placebo	Parallel, 1 Woche Baseline, 14 Wo- chen Therapie	Schmerzhafte dia- betische periphere Polyneuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Neuropa- thie-Defizit-Score > 3	THC und CBD als Mund- spray (bis 24-mal/24 h, maximal 65 mg THC/60 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
NCT01606202 [A7]	Rumänien, Großbri- tannien/durch Indus- trie gesponsert	56 Patienten mit Cannabinoid; 60 Patienten mit Placebo	Parallel, 1–3 Wo- chen Baseline, 3 Wochen The- rapie	Rückenmarksverlet- zung mit neuropathi- schem Schmerz, nicht spezifiziert	THC und CBD als Mund- spray (bis 48-mal/24 h, maximal 130 mg THC/120 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
NCT01606176 [A8]	Großbritannien/ durch Industrie ge- sponsert	36 Patienten mit Cannabinoid; 34 Patienten mit Placebo	Parallel, 1–3 Wo- chen Baseline, 3 Wochen The- rapie	MS (n = 24) und „other defects of neurologi- cal function“ (n = 12), nicht spezifiziert	THC und CBD als Mund- spray (bis 48-mal/24 h, maximal 120 mg THC/120 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
Nurmikko 2007 [A9]	Belgien, Großbritan- nien/durch Industrie gesponsert	63 Patienten mit Cannabinoid; 62 Patienten mit Placebo	Parallel, 1 Woche Baseline, 5 Wo- chen Therapie	Periphere Neuro- pathie verschiedener Ätiologie, mit Allody- nie und nachgewiese- ner Nervenläsion	THC und CBD als Mund- spray (bis 48-mal/24 h, maximal 130 mg THC/120 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft, als Störfaktor diskutiert, Intoxi- kationscore gleich

Tab. 3 (Fortsetzung)

Referenz ^a	Land der Studie/ Sponsoring	Zahl der Patienten	Studiendesign	Art des neuro- pathischen Schmerzes	Art des Cannabinoids und Dosis	Kontrollen/ Prüfung der Verblindung
Rog 2005 [A10]	Großbritannien/ durch Industrie ge- sponsert	34 Patienten mit Cannabinoid; 32 Patienten mit Placebo	Parallel, 5 Wochen	Zentraler neuropathi- scher Schmerz bei MS, sorgfältige neurologi- sche Evaluation	THC und CBD als Mund- spray (bis 48-mal/24 h, maximal 130 mg THC/120 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
Selvarajah 2010 [A11]	Großbritannien/ durch Industrie ge- sponsert	15 Patienten mit Cannabinoid; 15 Patienten mit Placebo	Parallel, 2 Wochen Titration, 10 Wo- chen Erhaltung	Schmerzhafte peri- phere diabetische Polyneuropathie, mit definiertem Total- Neuropathy-Score- Bereich	THC und CBD als Mund- spray (bis 4-mal/24 h, maximal 108 mg THC/100 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
Serpell 2014/ NCT00710554 [A12]	Rumänien, Groß- britannien, Tsche- chische Republik, Belgien, Kanada/ durch Industrie ge- sponsert	128 Patienten mit Cannabinoid; 118 Patienten mit Placebo	Parallel, 1–3 Wo- chen Baseline, 3 Wochen The- rapie	Posttherpetische Neuralgie, periphere Neuropathie, fokale Nervnläsion, Radiku- lopathie, komplexes regionales Schmerz- syndrom Typ II mit definierter Allodynie	THC und CBD als Mund- spray (bis 24-mal/24 h, maximal 65 mg THC/60 mg CBD)	Placebospray/ Verblindung nicht geprüft
Svendsen 2004 [A13]	Dänemark/Medika- tion von Industrie bereitgestellt, Studie öffentlich gesponsert	Je 24 Patienten mit Cannabinoid und Placebo	Cross-over, je 2 Wochen, 2–3 Wochen Aus- waschphase	MS mit definierten Kriterien zentraler neuropathischer Schmerzen	Dronabinol 2,5–10 mg/ Tag	Placebo- kapseln/67 % erkannten Grup- penzuteilung
Toth 2012 [A14]	Kanada/durch Indus- trie gesponsert	Je 13 Patienten mit Cannabinoid und Placebo	EERW, 4 Wochen einfach verblin- det, 5 Wochen randomisiertes Absetzen	Schmerzhafte peri- phere diabetische Polyneuropathie, DN4-Score > 4	Nabilon bis 5 mg/Tag	Placebotablette/ Verblindung nicht geprüft
Ware 2010 [A15]	Kanada/öffentlich gesponsert	Je 21 Patienten mit Placebo und 3 verschiedenen Cannabinoidkon- zentrationen	Cross-over, je 2 Wochen, 9 Tage Auswaschphase	Traumatischer oder postoperativer neuro- pathischer Schmerz (keine Angaben, ob peripher oder zentral) mit Allodynie (Hyper- algesie	Medizinalhanf über Titanpfeife 1-mal/Tag; 2,5%, 6% und 9,4 % THC	Medizinalhanf über Titanpfeife 1-mal/Tag, 0 % THC/Verblin- dung nicht über- prüft, als Störfak- tor diskutiert

CBD Cannabidiol; *EERW*, „enriched enrolment randomized withdrawal“; *HIV*, „human immunodeficiency virus“; *MS* multiple Sklerose; *NSAR* nichtsteroidale Antirheumatika; *THC* Tetrahydrocannabinol.

^aQuellenangaben s. **Infobox 1**.

Teilnehmer

Alle Studien wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt. Vier Studien schlossen Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzsyndromen (meist MS) ein, 3 Studien Patienten mit verschiedenen peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen, 2 Studien Patienten mit diabetischer Polyneuropathie und je eine Studie Patienten bei neuropathischem Schmerz nach Rückenmarksverletzung, Plexusschädigung, bei HIV-assoziiertes Neuropathie, nach Trauma/Operation und nach Chemotherapie sowie mit gemischten zentral-peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen. Elf Studien berichteten ein differenziertes Vorgehen zur Sicherung der Diagnose

neuropathischer Schmerz, 4 Studien berichteten nur über die Präsenz neuropathischer Schmerzen bei typischen klinischen Diagnosen (**Tab. 3**). Die Verblindung wurde in 2 Studien überprüft und zeigte hohe Raten der Identifizierung der Prüfmedikation (Dronabinolkapsel, Cannabiszigarette), 3 weitere Studien diskutierten eine Entblindung als möglichen Störfaktor (2-mal Nabiximols, 1-mal Medizinalhanf).

Alle bis auf eine Studie erlaubten die Fortführung einer vorbestehenden Therapie mit anderen Analgetika. Bei 11 dieser 14 Studien finden sich tabellarische oder andere Angaben zur Häufigkeit der Behandlung mit beispielsweise Opioiden, Antikonvulsiva und Anti-

depressiva, in 13 von 15 Studien wird eine minimale Schmerzintensität als Einschlusskriterium definiert (**Tab. 4**). In 5 Studien wurden Patienten erst nach Versagen einer definierten Vortherapie bzw. bei „intractable pain“ aufgenommen. Alle bis auf eine Studie berichteten umfangreiche Ausschlusskriterien. Patienten mit aktuellen psychischen Störungen (inklusive Substanzmissbrauch) sowie relevanten körperlichen Erkrankungen wurden von allen Studien ausgeschlossen. Die meisten Studien schlossen Patienten mit vorbekannten psychischen Störungen (inklusive Substanzmissbrauch) und Epilepsie aus (**Tab. 4**).

Zehn Studien berichteten über Vorerfahrungen mit Cannabinoiden

	Reihenfolge der Randomisierung (Selektionsbias)	Verdeckte Zuteilung (Selektionsbias)	Verblindung von Teilnehmern und Personal (Interventionsbias)	Verblindung der Ergebnismessung (Messungsbias)	Unvollständige Ergebnisse (Verschleißbias)	Selektive Veröffentlichung von Daten (Publikationsbias)	Selektionsbias	Bias durch Stichprobengröße
Berman 2004 THC/CBD	+	+	?	?	?	?	+	-
Ellis 2009 Medizinalhanf	+	+	?	?	-	-	+	-
Frank 2008 Nabilon vs. DHC	+	+	+	?	-	+	+	?
Langford 2013 THC/CBD	+	+	?	?	?	?	+	+
Lynch 2014 THC/CBD	+	+	?	?	?	?	+	-
NCT00710424 THC/CBD	?	+	+	?	?	+	+	?
NCT01606176 THC/CBD	?	?	+	?	?	+	+	-
NCT01606202 THC/CBD	?	?	+	?	?	+	+	?
Nurmikko 2007 THC/CBD	+	+	+	?	?	+	+	?
Rog 2005 THC/CBD	+	+	+	+	?	+	?	-
Selvarajah 2010 THC/CBD	?	?	?	?	-	-	+	-
Serpell 2014 THC/CBD	+	+	+	?	?	+	+	?
Svendsen 2004 Dronabinol	+	-	+	?	+	?	+	-
Toth 2012 Nabilon	+	+	+	?	?	?	-	+
Ware 2010 Medizinalhanf	?	?	?	?	-	+	+	-

Abb. 2 ▲ Zusammenfassung des Risikos eines systematischen Fehlers. CBD Cannabidiol; DHC Dihydrocodein; THC Tetrahydrocannabinol

(zwischen 6 und 91 %). Nur eine Studie unterschied zwischen medizinischer Anwendung und Freizeitgebrauch. Studien mit Parallelgruppen waren diesbezüglich ausgewogen, 2 Studien aus Kanada und den USA mit Medizinalhanf hatten die höchsten Quoten (■ Tab. 4).

Interventionen

Zehn Studien verwendeten ein pflanzenbasiertes Spray mit THC/CBD, 3 Studien ein synthetisches Cannabinoid (2-mal Nabilon, 1-mal Dronabinol) und 2 Studien Medizinalhanf. Die Maximaldosen von THC/CBD lagen zwischen 32,5/30 und 130/120 mg/Tag, die von Nabilon zwischen 1 und 5 mg/Tag und die von Dronabinol zwischen 2,5 und 10 mg/Tag. Die THC-Konzentrationen des gerauchten Medizinalhanfs lagen zwischen 4 und 9,4%. 14 Studien testeten gegen Placebo und eine gegen Dihydrocodein (240 mg/Tag). Zwölf Studien berichteten, dass die Mehrzahl der Patienten auf einer stabilen Dosis anderer Analgetika war (meist NSAR, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opioide). Drei Studien machten keine Angaben zur Begleitmedikation (■ Tab. 4).

Ergebnismaße

Die für die Metaanalyse verwendeten Ergebnismaße sind in ■ Tab. 5 abgebildet.

Evidenzqualität

Das Risiko eines systematischen Fehlers konnte für alle Studien nicht ausreichend eingeschätzt werden, da Teile der Methodik (z. B. die Verblindung der Auswerter) nicht beschrieben waren. Zwei Studien hatten eine geringe und 13 Studien eine mäßige berichtete methodische Qualität. Neun Studien hatten mindestens ein hohes Risiko eines Verzerrungsfehlers (geringe Studiengröße in den meisten Fällen; ■ Abb. 2).

Zusammenführung der Ergebnisse

Die Ergebnisse werden mit 95 %-KI angegeben.

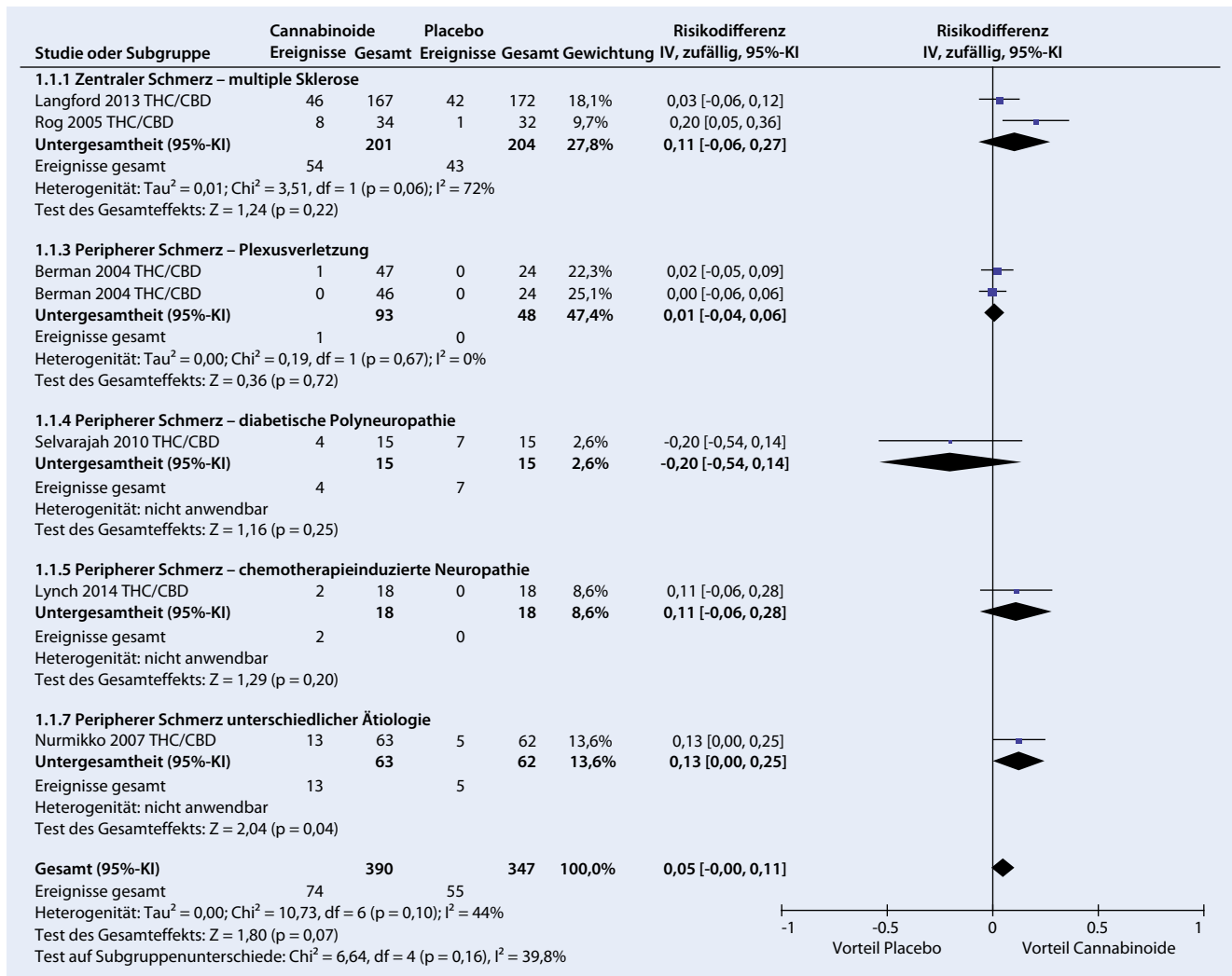


Abb. 3 ▲ Effektschätzer (Risikodifferenzen) der $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion am Behandlungsende. 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; THC Tetrahydrocannabinol

Placebokontrollierte Studien mit Parallel- und Cross-over-Design

Sechs Studien mit 737 Patienten wurden in eine Analyse der Zahl der Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion bei Studienende eingeschlossen. Cannabinoide waren Placebo statistisch nicht signifikant überlegen: RD: 0,05 (95%-KI: -0,00-0,11), $p=0,07$, $I^2=44\%$. 74/390 (19,0 %) in der Cannabinoid- und 55/347 (15,8 %) der Patienten in der Placebogruppe berichteten eine $\geq 50\%$ ige Schmerzreduktion (■ Abb. 3).

Neun Studien mit 1346 Patienten wurden in eine Analyse der Zahl der Patienten mit einer $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion bei Studienende eingeschlossen. Cannabinoide waren Placebo statistisch signifikant überlegen: RD: 0,10 (0,03-

0,16), $p=0,004$, $I^2=38\%$. 262/695 (37,7 %) in der Cannabinoid- und 198/651 (30,4 %) der Patienten in der Placebogruppe berichteten eine $\geq 30\%$ ige Schmerzreduktion. Die NNTB war 14 (8-45). Nach den vordefinierten Kriterien fand sich kein klinisch relevanter zusätzlicher Nutzen durch Cannabinoide (■ Abb. 4).

In eine Analyse der durchschnittlichen Schmerzreduktion bei Studienende wurden 13 Studien mit 1565 Patienten eingeschlossen. Cannabinoide waren Placebo statistisch signifikant überlegen: SMD: -0,10 (-0,20-0,00), $p=0,05$, $I^2=0\%$. Nach den vordefinierten Kriterien war der Effekt der Cannabinoide klinisch nicht bedeutsam (■ Abb. 5).

Sieben Studien mit 1092 Patienten wurden in eine Analyse der Zahl der

Patienten, die eine starke und sehr starke allgemeine Besserung bei Studienende berichteten, eingeschlossen. Cannabinoide waren Placebo statistisch signifikant überlegen: RD: 0,09 (0,01-0,17), $p=0,009$, $I^2=58\%$. 150/548 (27,4 %) in der Cannabinoid- und 112/544 (20,6 %) der Patienten in der Placebogruppe berichteten eine starke und sehr starke allgemeine Besserung. Die NNTB war 15 (8-58). Nach den vordefinierten Kriterien fand sich kein klinisch relevanter zusätzlicher Nutzen durch Cannabinoide (■ Abb. 6).

Zehn Studien mit 1344 Patienten wurden in eine Analyse der durchschnittlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Studienende eingeschlossen. Cannabinoide waren Placebo statistisch nicht signifikant über-

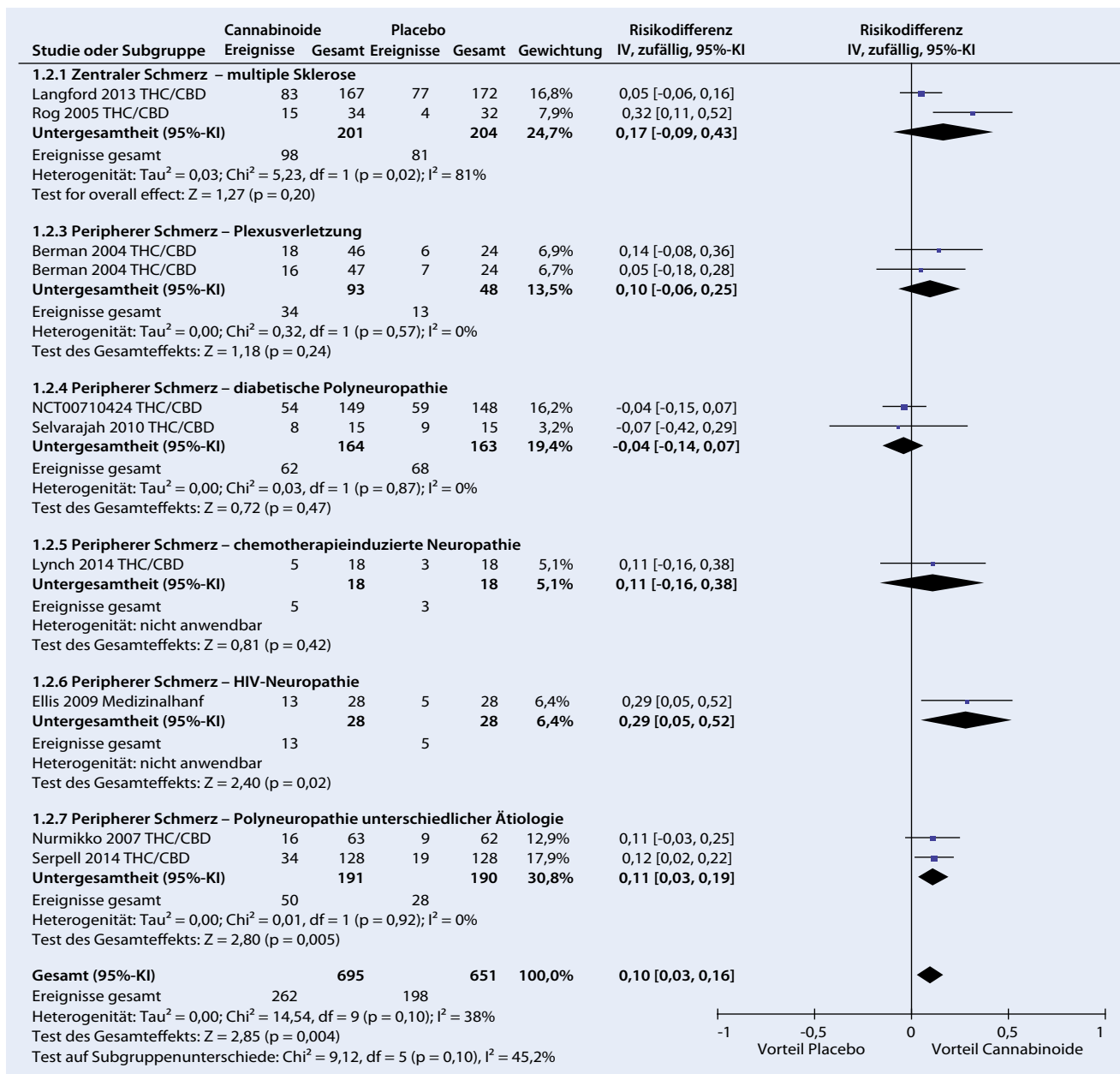


Abb. 4 ▲ Effektschätzer (Risikodifferenzen) der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion am Behandlungsende. 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; THC Tetrahydrocannabinol

legen: SMD: 0,04 (-0,10-0,19), $p = 0,58$, $I^2 = 58\%$ (Abb. 7).

Elf Studien mit 1574 Patienten wurden in eine Analyse der Zahl der Patienten, welche die Studie wegen Nebenwirkungen abbrachen, eingeschlossen. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo: RD: 0,04 (0,01-0,07), $p = 0,009$, $I^2 = 22\%$. 90/849 (10,6%) in der Cannabinoid- und 38/725 (5,2%) der Patienten in der Placebogruppe brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

Die NNTH war 19 (13-37). Nach den vordefinierten Kriterien fand sich kein klinisch relevanter zusätzlicher Schaden durch Cannabinoide (Abb. 8).

Elf Studien mit 1568 Patienten wurden in eine Analyse der Zahl der Patienten mit schweren Nebenwirkungen eingeschlossen. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo: RD: 0,01 (-0,01-0,03), $p = 0,43$, $I^2 = 0\%$. 52/831 (6,3%) in der Cannabinoid- und 38/737 (5,2%) der Patienten in der Placebo-

gruppe berichteten schwere Nebenwirkungen (Abb. 9). Neun Studien mit 1304 Patienten wurden in eine Analyse der Zahl der Patienten, die zentralnervöse Nebenwirkungen berichteten, eingeschlossen. Es fand sich statistisch ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Cannabinoide: RD: 0,36 (0,14-0,59), $p = 0,002$, $I^2 = 94\%$. 374/621 (60,2%) in der Cannabinoid- und 169/621 (27,2%) der Patienten in der Placebogruppe berichteten zentralnervöse Nebenwirkungen. Die NNTH war 3 (2-4). Nach

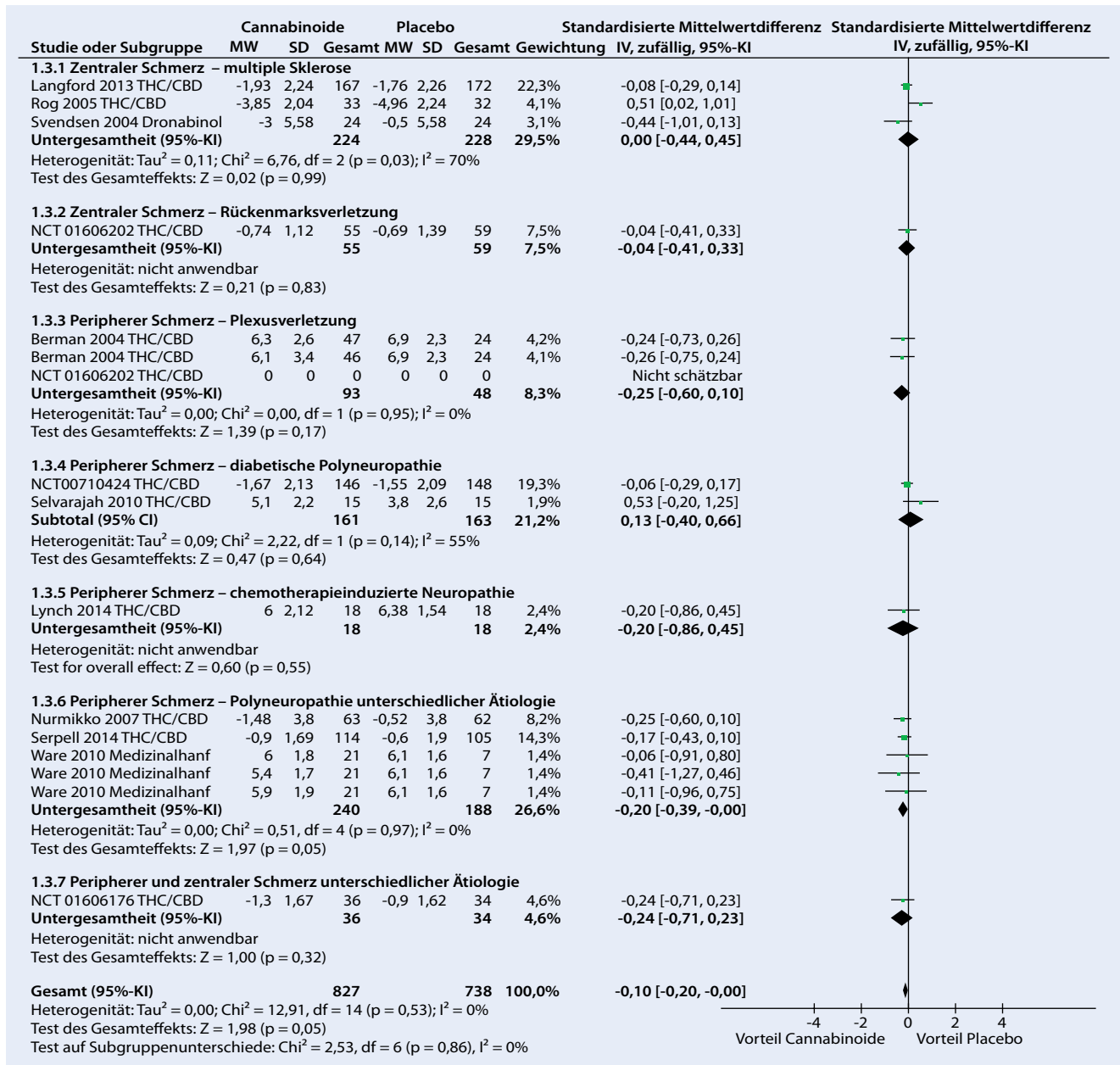


Abb. 5 ▲ Effektschätzer (standardisierte Mittelwertdifferenzen) der durchschnittlichen Schmerzintensität am Behandlungsende. 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; MW Mittelwert; SD Standardabweichung; THC Tetrahydrocannabinol

den vordefinierten Kriterien fand sich ein klinisch relevanter zusätzlicher Schaden durch Cannabinoide (■ **Abb. 10**).

Neun Studien mit 1304 Patienten wurden in eine Analyse der Zahl der Patienten, bei denen psychiatrische Nebenwirkungen auftraten, eingeschlossen. Es fand sich statistisch ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Cannabinoide: RD: 0,11 (0,06–0,16), $p = 0,0001$, $I^2 = 54\%$. Bei 113/677 (16,7%) der Patienten in der

Cannabinoide- und bei 31/627 (4,9%) der Patienten in der Placebogruppe wurden psychiatrische Nebenwirkungen festgestellt. Die NNTH war 8 (7–12). Nach den vordefinierten Kriterien fand sich ein klinisch relevanter zusätzlicher Schaden durch Cannabinoide (■ **Abb. 11**).

Studien mit EERW-Design

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien und Patienten erfolgen Angaben von SMD und RD (mit 95 %-KI) nur im Falle des

Vorliegens von 2 Studien. Die Forest Plots sind auf Anfrage erhältlich. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen THC/CBD und Placebo in der 50%igen Schmerzreduktion (eine Studie, 26 Teilnehmer; $p = 0,12$), in der durchschnittlichen Reduktion der Schmerzintensität [2 Studien/68 Teilnehmer; SMD: 0,73 (–1,58–0,12), $p = 0,09$, $I^2 = 63\%$], der Abbruchrate wegen Nebenwirkungen [2 Studien, 68 Teilnehmer; RD: 0,03 (–0,12–0,06), $p = 0,57$, $I^2 = 0\%$],

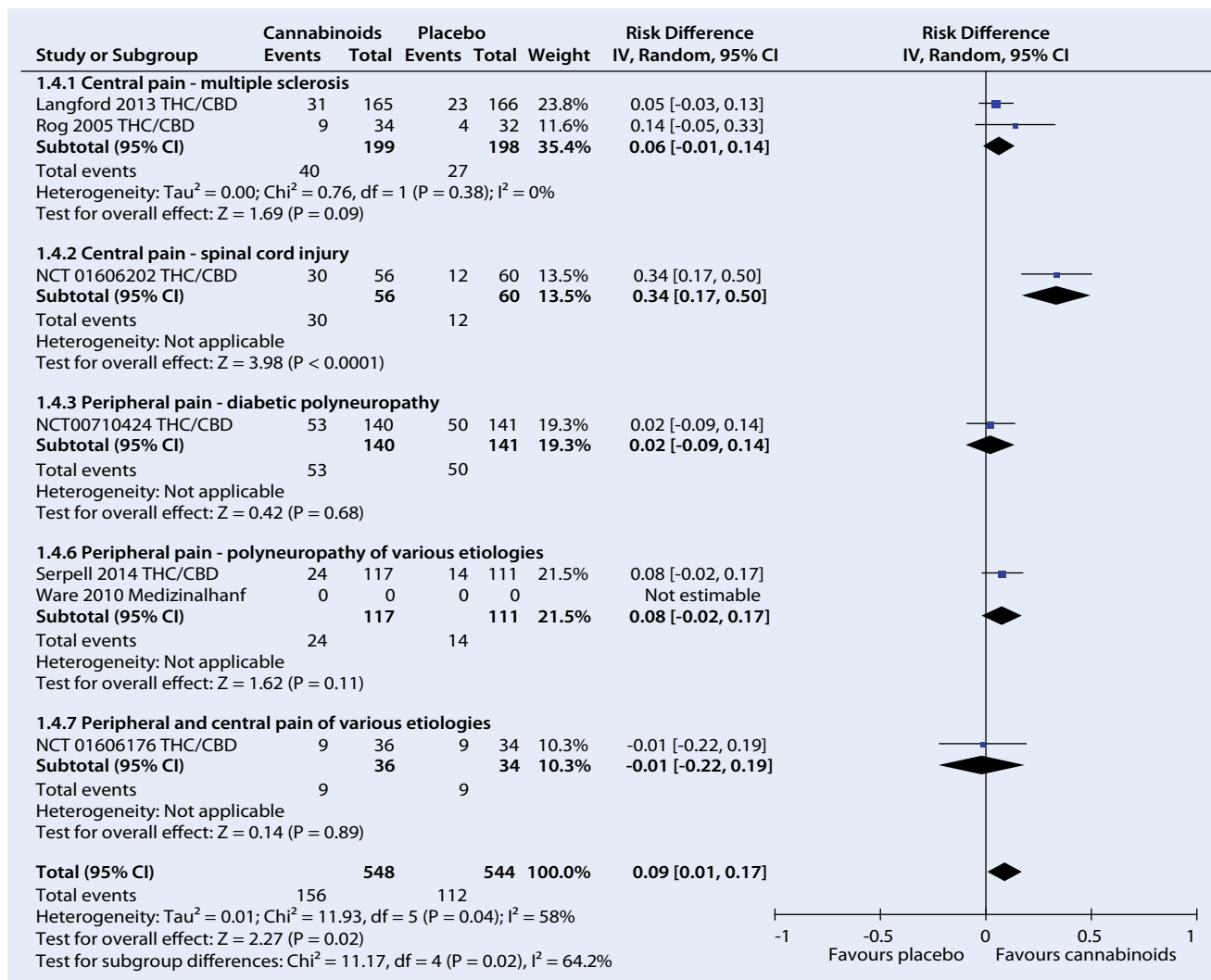


Abb. 6 ▲ Effektschätzer (Risikodifferenzen) der starken bzw. sehr starken allgemeinen Besserung am Behandlungsende. 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; THC Tetrahydrocannabinol

der Rate schwerer Nebenwirkungen [2 Studien, 68 Teilnehmer; RD: 0,04 (-0,07-0,14), $p=0,51$, $I^2=0\%$], der Rate zentralnervöser Nebenwirkungen (eine Studie, 42 Teilnehmer; $p=0,20$) und der Rate psychiatrischer Nebenwirkungen (eine Studie, 42 Teilnehmer; $p=1,00$). THC/CBD war Placebo in der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion (eine Studie, 26 Teilnehmer; $p=0,006$) und in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Überlegenheit THC/CBD; 1 Studie, 42 Teilnehmer; $p<0,0001$) statistisch signifikant überlegen.

Studie mit Vergleich von Nabilon und Dihydrocodein

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

beiden Substanzen in der $\geq 30\%$ igen bzw. $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion (beide $p=1,0$), in der Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität ($p=0,79$) und der Abbruchrate wegen Nebenwirkungen ($p=0,21$). Die Forest Plots sind auf Anfrage erhältlich.

Subgruppenanalysen

Einzelne neuropathische Schmerzsyndrome

Die Tests auf statistische Unterschiede in den definierten Subgruppen der Metaanalyse waren nicht signifikant bezüglich einer $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion ($p=0,16$; **Abb. 3**), einer $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion ($p=0,10$; **Abb. 4**), der durchschnittlichen Schmerzintensität

($p=0,86$; **Abb. 5**), der Abbruchrate wegen Nebenwirkungen ($p=0,06$; **Abb. 8**) und der Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen ($p=0,83$; **Abb. 9**). Eine statistisch signifikante RD (KI ohne 0) bei der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion und der durchschnittlichen Schmerzintensität fand sich nur bei HIV-Neuropathie und Polyneuropathie unterschiedlicher Ätiologie (**Abb. 4 und 5**).

Die Tests auf statistische Unterschiede in den definierten Subgruppen waren signifikant für die deutliche globale Besserung ($p=0,03$; **Abb. 6**), gesundheitsbezogene Lebensqualität ($p=0,02$; **Abb. 7**), zentralnervöse Nebenwirkungen ($p<0,0001$; **Abb. 10**) und psychiatrische Nebenwirkungen ($p=0,002$; **Abb. 11**). Eine statistisch signi-

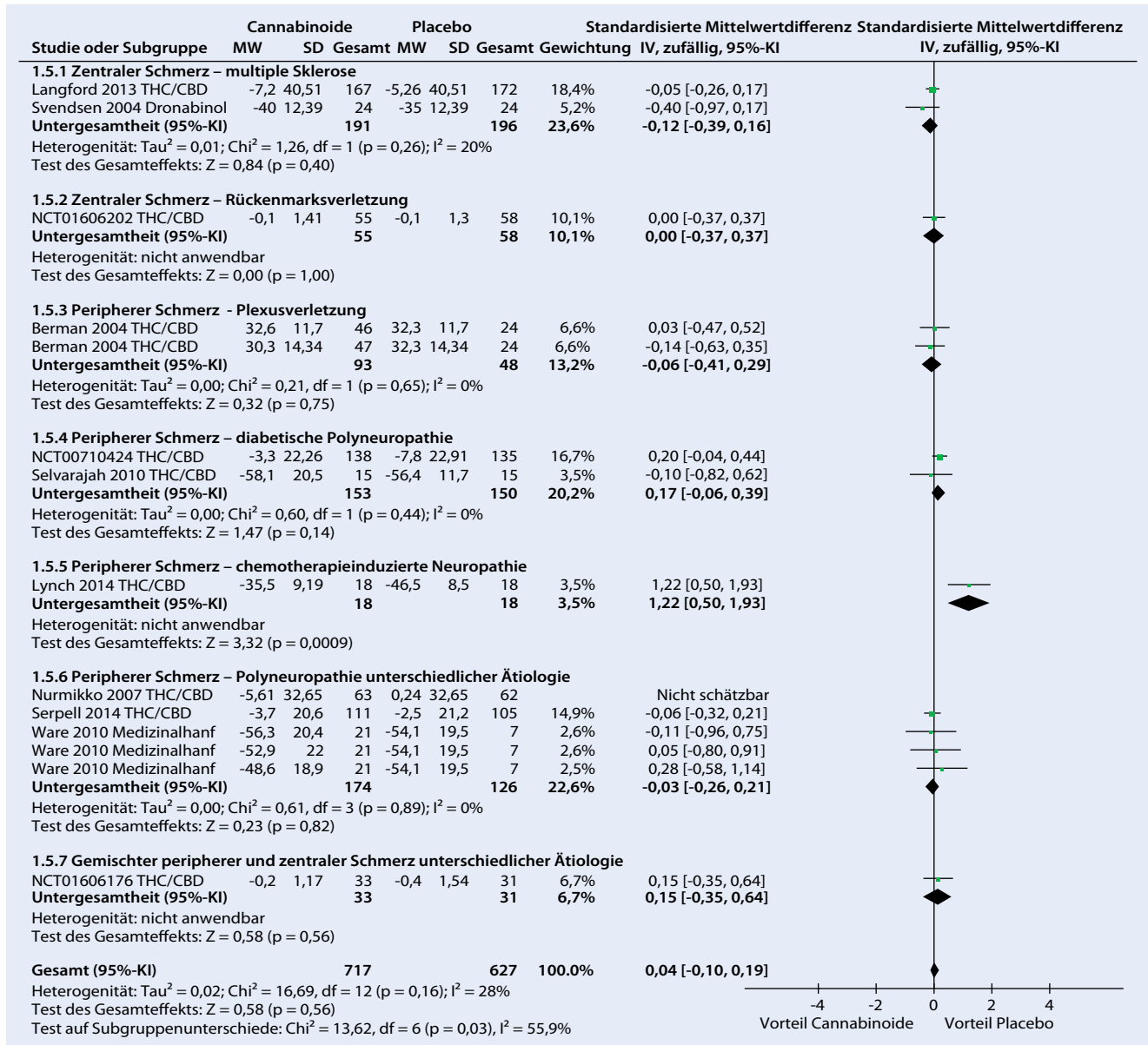


Abb. 7 ▲ Effektschätzer (standardisierte Mittelwertdifferenzen) der durchschnittlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität am Behandlungsende. 95 %-KI 95%-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; MW Mittelwert; SD Standardabweichung; THC Tetrahydrocannabinol

fikante deutliche globale Verbesserung des Allgemeinbefindens fand sich nur beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarksverletzung (Abb. 6). Eine statistisch signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fand sich nur bei der chemotherapieinduzierten Polyneuropathie (Abb. 7). Eine statistisch signifikante Abbruchrate wegen Nebenwirkungen fand sich nur beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarksverletzung, diabetischer Polyneuropathie und gemischten peripheren und zentralen Schmerzsyndromen

(Abb. 8). Eine statistisch signifikante höhere Rate an psychiatrischen Nebenwirkungen fand sich bei allen Subgruppen außer beim neuropathischen Schmerz nach Rückenmarksverletzung (Abb. 11).

Synthetische versus teilsynthetische Cannabinoide versus Medizinalhanf

THC/CBD war Placebo in der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion signifikant überlegen. In der durchschnittlichen Schmerzreduktion war keines der drei

Cannabinoide Placebo statistisch signifikant überlegen. THC/CBD, nicht jedoch Nabilon und Medizinalhanf waren mit einer statistisch signifikant höheren Rate an Abbrüchen wegen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo assoziiert. THC/CBD und Nabilon, nicht jedoch Medizinalhanf, waren mit einer statistisch signifikant höheren Rate an zentralnervösen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo assoziiert (Tab. 6). Bei Medizinalhanf lag allerdings auch die höchste Rate an Vorerfahrungen im Gebrauch von Cannabis vor.

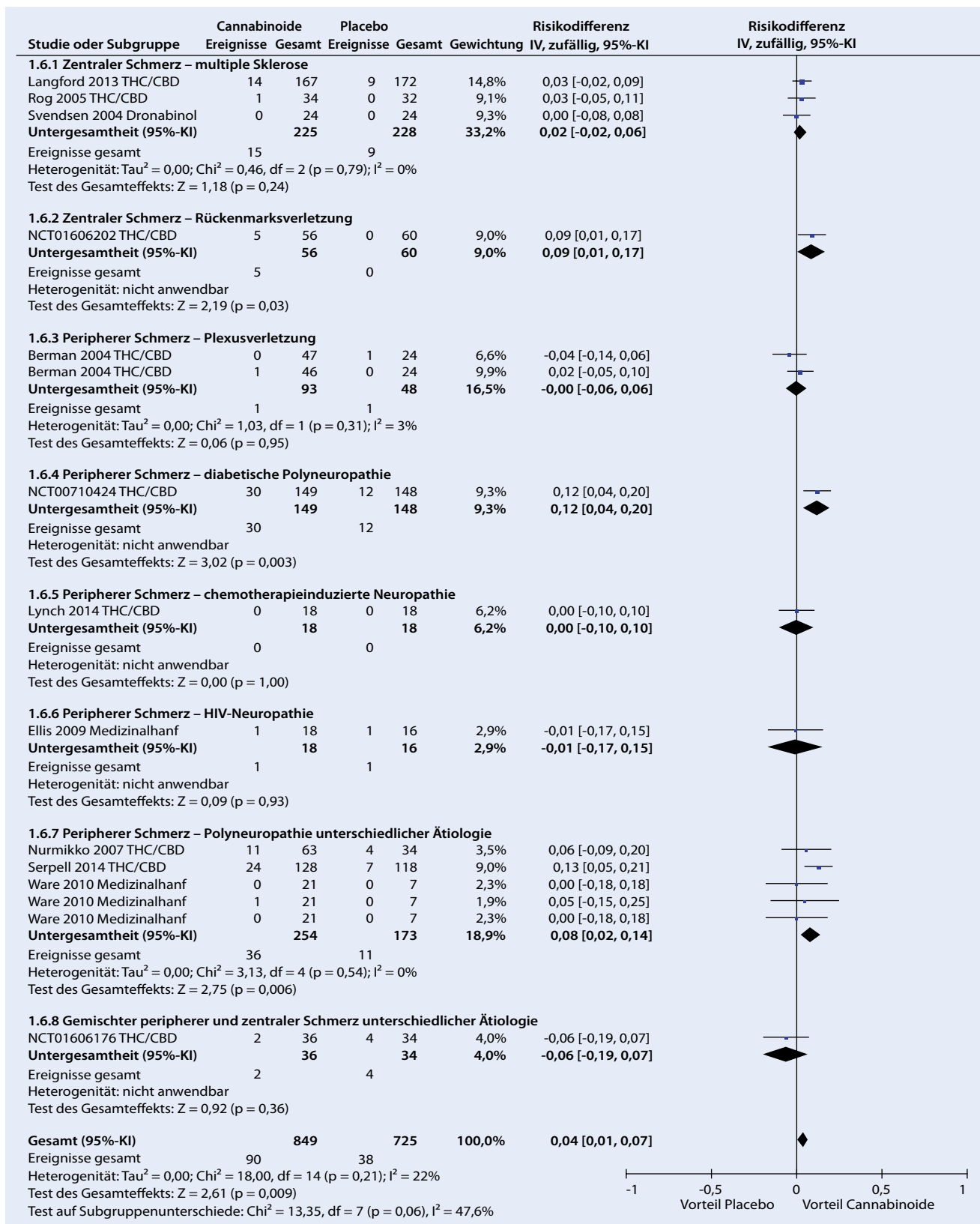


Abb. 8 ▲ Effektschätzer (Risikodifferenzen) der Abbruchrate wegen Nebenwirkungen. 95%-KI 95%-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; THC Tetrahydrocannabinol

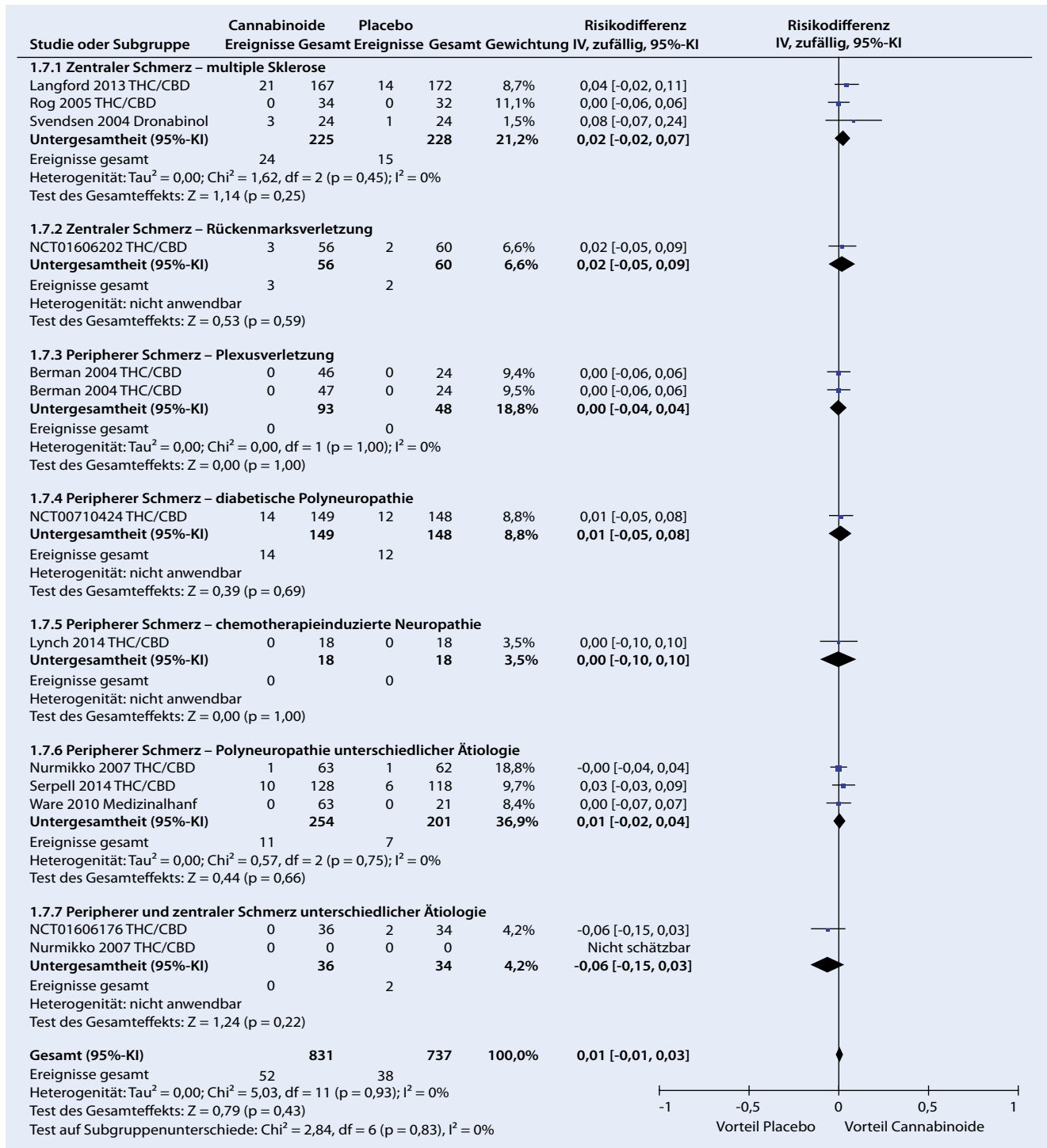


Abb. 9 ▲ Effektschätzer (Risikodifferenzen) der schweren Nebenwirkungen während der Therapiephase. 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall; *CBD* Cannabidiol; *IV* Instrumentvariable; *THC* Tetrahydrocannabinol

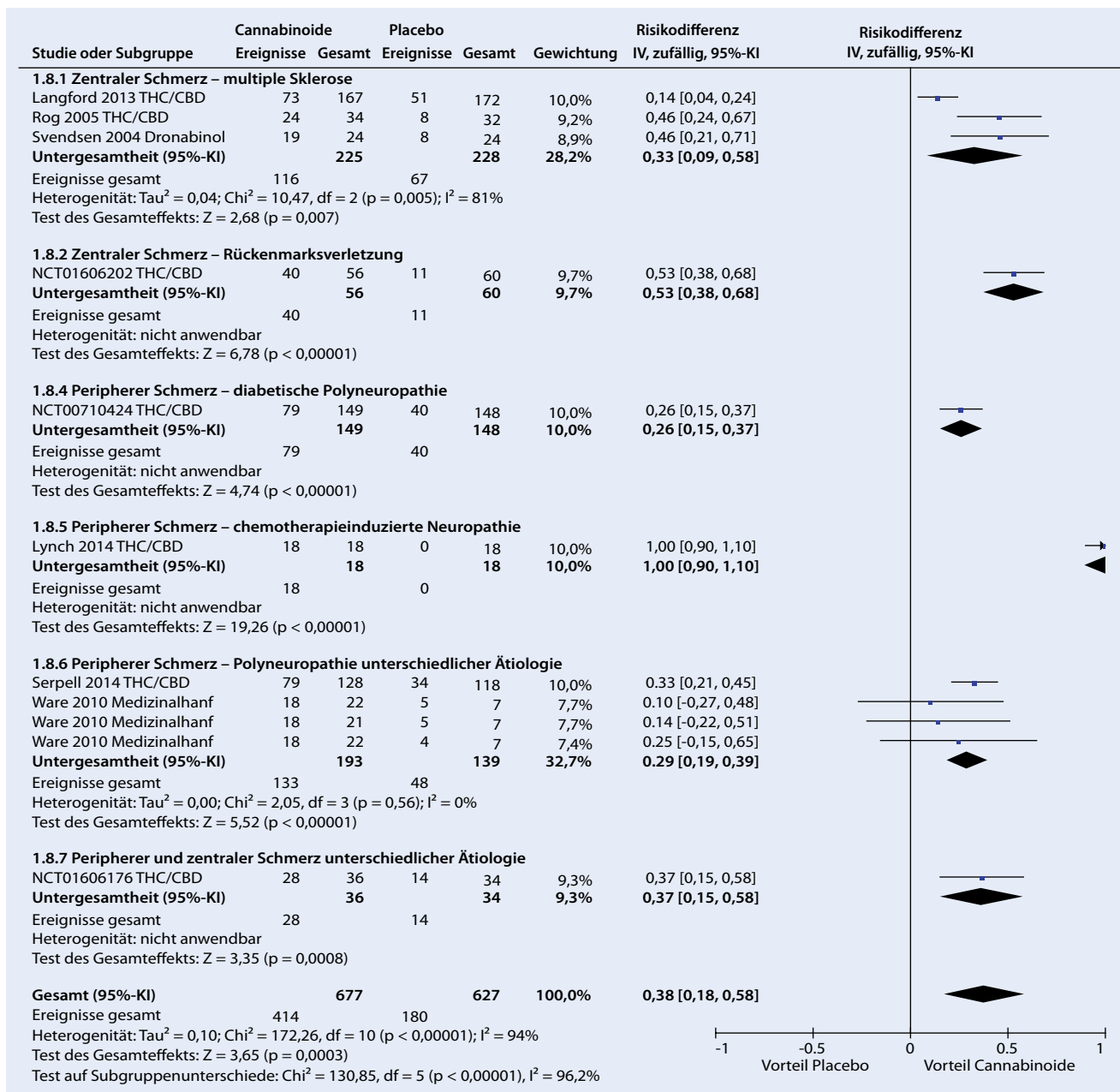


Abb. 10 ▲ Effektschätzer (Risikodifferenzen) der zentralnervösen Nebenwirkungen während der Therapiephase. 95 %-KI 95 %-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; THC Tetrahydrocannabinol

Sponsoring

Eine weitere Subgruppenanalyse wurde in Bezug auf die Finanzierung der Studien durchgeführt. Nur 4 der 15 Studien waren öffentlich gefördert, von diesen wurde bei 2 Studien die Medikation von einem industriellen Partner gestellt, 11 wurden komplett durch die Industrie gesponsort. Ein geringer, statistisch signifikanter Wirkeffekt ergab sich nur für die rein industriell geförderten Studien (■ Tab. 7),

für die auch der Abbruch wegen NW signifikant höher war.

Sensitivitätsanalysen

Die geplanten Sensitivitätsanalysen waren nicht notwendig, da keine Daten aus Abbildungen extrahiert werden mussten.

Publikationsbias

Die NNTB für eine $\geq 30\%$ ige Schmerzreduktion war 14 und lag damit über der festgelegten Schwelle von 10 für die Berechnung eines Publikationsbias. Der vorgesehene statistische Test auf Publikationsbias konnte daher nicht durchgeführt werden.

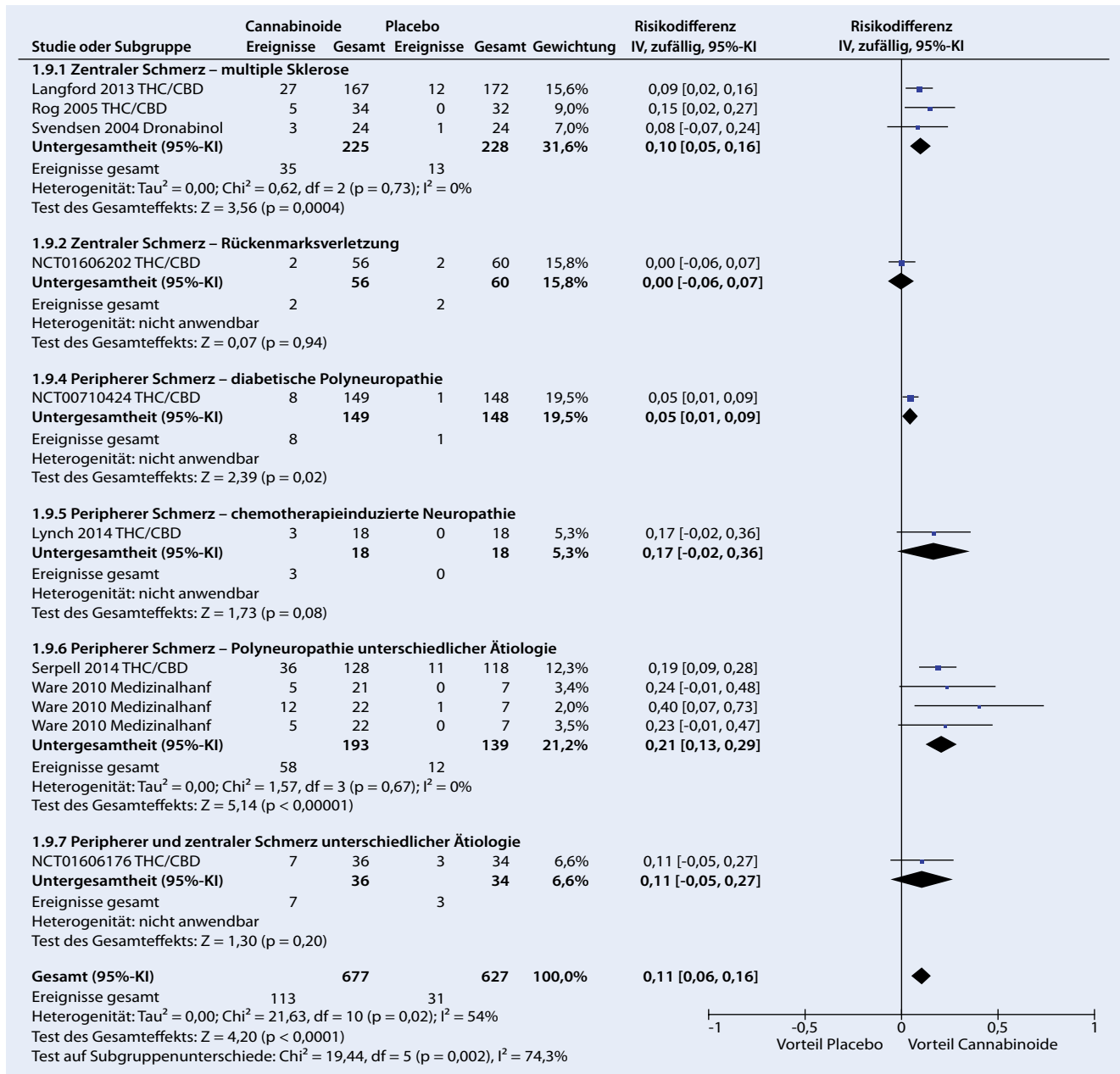


Abb. 11 ▲ Effektschätzer (Risikodifferenzen) der psychiatrischen Nebenwirkungen während der Therapiephase. 95%-KI 95%-Konfidenzintervall; CBD Cannabidiol; IV Instrumentvariable; THC Tetrahydrocannabinol

Diskussion

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In den analysierten RCT mit Parallel- und Cross-over-Design waren Cannabinoide Placebo in der $\geq 30\%$ igen Schmerzreduktion, der durchschnittlichen Schmerzreduktion sowie der allgemeinen Verbesserung, nicht jedoch in der $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion

sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überlegen. Mehr Patienten unter Cannabinoiden als unter Placebo brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zu Placebo in Bezug auf die Sicherheit. Die klinisch nicht bedeutsame $\geq 30\%$ ige und durchschnittliche Schmerzreduktion durch Cannabinoide wurden kontrastiert durch die klinisch bedeutsam höhere Zahl zentralnervöser und psychiatrischer

(z. B. Verwirrtheit, Psychose) Nebenwirkungen. Zwei Studien mit EERW-Design und kleiner Teilnehmerzahl bestätigten die Überlegenheit von THC/CBD in der $\geq 30\%$ igen, nicht aber in der $\geq 50\%$ igen Schmerzreduktion, zudem den statistisch nicht signifikanten Unterschied zu Placebo bezüglich Abbruchraten und Sicherheit. In einer Studie fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen THC/CBD und Dihydrocodein in allen drei Maßen der

Tab. 4 Medikamentöse Begleittherapie und Schmerzintensität bei Einschluss. Wesentliche Kontraindikationen und Vorerfahrung mit Cannabinoiden in den eingeschlossenen Studien

Referenz ^a	Vorbehandlungen/Schmerzintensität bei Einschluss	Wesentliche Kontraindikationen	Vorerfahrung mit Cannabinoiden
Berman 2004 [A1]	Antidepressiva, Opioide und NSAR als stabile Begleitmedikation erlaubt; mit Häufigkeitstabelle zu Begleitmedikation (83 % mit mindestens einer Medikation)/NRS \geq 4, „intractable“ pain	Psychose, Epilepsie, Substanzmissbrauch in Vorgeschichte, relevante körperliche Erkrankungen	46 % medizinisch, 60 % nichtmedizinisch
Ellis 2009 [A2]	Antidepressiva, Opioide und NSAR als stabile Begleitmedikation erlaubt; mit Häufigkeitstabelle zu Begleitmedikation (> 60 % Opioid, > 60 % Antikonvulsiva)/„neuropathic pain refractory to at least two previous analgesics“, NRS \geq 5	Aktuelle psychische Störung, Cannabismissbrauch in Vorgeschichte, relevante körperliche Erkrankungen	91 % mit Cannabisvorerfahrung
Frank 2008 [A3]	Stabile Schmerzmedikation erlaubt (außer DHC); Vorbehandlung mit Antidepressiva > 80 %, Antikonvulsiva > 80 %, Opioide > 80 %, Paracetamol und DHC in Auswaschphase als Bedarfsmedikation/NRS > 4	Epilepsie, bipolare Störung, Psychose, Substanzmissbrauch in Vorgeschichte, relevante körperliche Erkrankungen	Vorerfahrung erlaubt, keine genaueren Angaben
Langford 2013 [A4]	Stabile Dosis anderer Analgetika (NSAR, Antidepressiva, Opioide); Paracetamol als Bedarfsmedikation; mit Häufigkeitstabelle zu Begleitmedikation (> 90 % mit mindestens einem Medikament)/NRS > 24 als Summe der letzten 6 Tage	Epilepsie, aktuell psychische Störung (außer schmerzassoziierte Depression), relevante körperliche Erkrankungen	Parallelstudie: 6 % (21 von 339), Cross-over-Studie: 1 Patient von 42 mit Cannabisvorerfahrung
Lynch 2014 [A5]	Begleitmedikation erlaubt (keine weiteren Angaben); mit Häufigkeitstabelle zu Vorbehandlung (> 50 % Antikonvulsiva)/NRS \geq 4	Epilepsie, psychische Störung in Vorgeschichte (inklusive Substanzmissbrauch), relevante körperliche Erkrankungen	28 % (5 von 18) mit Cannabisvorerfahrung
NCT00710424 [A6]	Stabile Dosis anderer Analgetika über 2 Wochen, keine spezifischen Angaben/NRS > 24 als Summe der letzten 6 Tage	Schlecht eingestellter Diabetes mellitus, aktuell psychische Störung (außer schmerzassoziierte Depression), psychische Störung in Vorgeschichte (inklusive Substanzmissbrauch), relevante körperliche Erkrankungen	Keine Angaben
NCT01606202 [A7]	Stabile Dosis anderer Analgetika über 4 Wochen; keine spezifischen Angaben; Paracetamol als Bedarfsmedikation/NRS der letzten Woche im Mittel > 4	Epilepsie, aktuell psychische Störung (außer schmerzassoziierte Depression), Substanzmissbrauch in Vorgeschichte, relevante körperliche Erkrankungen	Keine Angaben
NCT01606176 [A8]	Stabile Dosis anderer Analgetika über 4 Wochen; keine spezifischen Angaben/„intractable pain“; NRS der letzten Woche im Mittel > 4	Epilepsie, aktuell psychische Störung (außer schmerzassoziierte Depression), psychische Störung in Vorgeschichte (inklusive Substanzmissbrauch), relevante körperliche Erkrankungen	Keine Angaben
Nurmikko 2007 [A9]	Stabile Dosis anderer Analgetika für 2 Wochen (NSAR, Antidepressiva, Opioide); keine Bedarfsmedikation; Häufigkeitstabelle zu Begleitmedikation (> 50 % Opioide, > 25 % Antikonvulsiva, > 25 % Antidepressiva)/an mindestens 4 von 7 Tagen NRS > 4	Aktuelle psychische Störung (außer schmerzassoziierte Depression), psychische Störung in Vorgeschichte (inklusive Substanzmissbrauch), relevante körperliche Erkrankungen	21 % (25 von 125) mit Cannabisvorerfahrung
Rog 2005 [A10]	Stabile Dosis anderer Analgetika über 2 Wochen (NSAR, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opioide); Häufigkeitstabelle zu Begleitmedikation (im Mittel 1,8 Substanzen pro Patient)/„intractable pain“; keine NRS	Epilepsie, aktuell psychische Störung (außer schmerzassoziierte Depression), psychische Störung in Vorgeschichte (inklusive Substanzmissbrauch), relevante körperliche Erkrankungen	54 % (36 von 66) mit Cannabisvorerfahrung
Selvarajah 2010 [A11]	Vorbestehende neuropathische Schmerzmedikation (keine genauen Angaben) wurde fortgesetzt/anhaltende Schmerzen trotz Versuchs mit trizyklischen Antidepressiva	Nicht berichtet	13 % (4 von 30) mit Cannabisvorerfahrung
Serpell 2014 / NCT00710554 [A12]	Stabile Medikation wegen neuropathischem Schmerz (mindestens 2 Wochen); Paracetamol als Bedarfsmedikation; Text zur Begleitmedikation (> 90 % mindestens eine Medikation)/Schmerz auf NRS \geq 4 im Mittel über 6 Tage; Schmerz nicht vollständig gelindert unter Begleitmedikation	Psychische Störung in Vorgeschichte (inklusive Substanzmissbrauch)	11 % (25 von 236) mit Cannabisvorerfahrung
Svensden 2004 [A13]	Stabile Dosis Spasmolytika; Paracetamol als Bedarfsmedikation; Absetzen aller anderen analgetischen Medikationen; keine Angabe zur Vortherapie/zentraler Schmerz NRS \geq 3	Aktuelle psychische Störung (inklusive Substanzmissbrauch), relevante körperliche Erkrankungen	Keine Angaben

Tab. 4 (Fortsetzung)

Referenz ^a	Vorbehandlungen/Schmerzintensität bei Einschluss	Wesentliche Kontraindikationen	Vorerfahrung mit Cannabinoiden
Toth 2012 [A14]	Stabile Dosis anderer Analgetika über 4 Wochen; Übersichtstabelle der Begleitmedikation; adjuvante Therapie mit Nabilon/mittlerer Schmerz NRS ≥ 4 über 7 Tage	Aktuelle psychische Störung (inklusive Substanzmissbrauch), relevante körperliche Erkrankungen	Keine Angaben
Ware 2010 [A15]	Stabile Dosis anderer Analgetika über 4 Wochen; NSAR, Antidepressiva > 50 %, Antikonvulsiva > 40 %, Opioide > 60 %/mittlerer Schmerz NRS ≥ 4 über 7 Tage	Aktuelle psychische Störung (inklusive Substanzmissbrauch), Substanzmissbrauch in Vorgeschichte, relevante körperliche Erkrankungen	81 % (18 von 22) mit Cannabisvorerfahrung, aber kein Cannabis im letzten Jahr („unexperienced users“)

DHC Dihydrocodein; *EERW*, enriched enrolment randomized withdrawal[®]; *NRS* numerische Rating-Skala; *NSAR* nichtsteroidale Antirheumatika.

^aQuellenangaben s. **Infobox 1**.

Schmerzreduktion sowie in der Verträglichkeit.

In fast allen Studien wurden Patienten mit einer analgetischen Vormedikation eingeschlossen, die keine ausreichende Schmerzlinderung erbrachte (in 5 Studien auch weiter spezifiziert). Die Cannabinoide wurden fast ausschließlich adjuvant eingesetzt bei einer geforderten Mindestschmerzstärke von ≥ 4 auf der numerischen Rating-Skala (0–10). Die berücksichtigten neuropathischen Schmerzdiagnosen gehen häufig mit einer eingeschränkten Effektivität analgetischer Maßnahmen einher, sodass für das untersuchte Patientenkollektiv von einer nicht ausreichend kontrollierten Schmerzsituation trotz Vorbehandlung ausgegangen werden kann. Ob hier im Einzelfall noch eine medikamentöse Optimierungsmöglichkeit bestanden hätte, lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht beurteilen.

Vergleich mit anderen systematischen Übersichtsarbeiten

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit mit anderen aktuellen Übersichtsarbeiten ist erschwert durch die Unterschiede in den Einschlusskriterien und der Zahl der analysierten Studien. Trotz restriktiverer Einschlusskriterien (Studiendauer, Zahl der Patienten pro Studienarm) schloss diese systematische Übersicht mehr Studien ein als die bisherigen Übersichten (**Tab. 8**).

Die vorliegende Übersicht bestätigt die Schlussfolgerung mehrerer Autoren [11–14], dass Cannabinoide in der kurz- und mittelfristigen Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen im Rahmen

klinischer Studien wirksam und verträglich sind, wobei das Ausmaß der Wirksamkeit als klinisch nicht substanziiell einzustufen ist – zumindest anhand der a priori festgelegten Kriterien. Im Gegensatz zu diesen Arbeiten steht die Einschätzung der Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) der IASP [6], die Cannabinoide keine Wirksamkeit bei chronischen neuropathischen Schmerzen bescheinigt.

Die vorliegende Übersichtsarbeit führte erstmals Subgruppenanalysen für einzelne neuropathische Schmerzsyndrome durch und zeigt, dass teilweise eine unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit der Cannabinoide bei einzelnen neuropathischen Schmerzsyndromen besteht, wobei hier ein möglicher Bias in Bezug auf Vorerfahrungen mit Cannabinoiden in den Studien mit Medizinalhanf eine wesentliche Rolle spielen könnte. Eine Zusammenfassung aller neuropathischen Schmerzsyndrome und damit der unterschiedlichen Patientengruppen und Mechanismen für Analysen ist daher ohne Durchführung von Subgruppenanalysen nicht sinnvoll sowohl aufgrund der möglichen unterschiedlichen klinischen und mechanistischen Faktoren bei neuropathischen Schmerzsyndromen als auch aufgrund der Ergebnisse unserer Subgruppenanalysen.

Vergleich mit Leitlinienempfehlungen

Die schwache Empfehlung gegen den Gebrauch von Cannabisprodukten durch die Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) der IASP

[6] ist auf der Basis der vorliegenden Daten nicht nachvollziehbar und scheint auf einer grundsätzlich höheren Risikoeinschätzung bezüglich des längerfristigen Gebrauchs von Cannabinoiden zu basieren – analog zur Einstufung der Opioide als Drittlinienmedikamente aufgrund ihres Risikoprofils durch dieselbe Arbeitsgruppe. Finnerup et al. [6] errechneten für Cannabinoide keine NNTB und NNTH. Die NNTB für eine $\geq 30\%$ ige Schmerzreduktion bzw. NNTH (Abbruch wegen Nebenwirkungen) für empfohlene Erstlinienmedikamente war wie folgt: Pregabalin: 8 (7–9)/10 (12–14); Gabapentin: 6 (5–8)/26 (15–79); Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI): 6 (5–8)/12 (10–15); trizyklische Antidepressiva (TCA): 4 (3–4)/nicht angegeben. Die NNTB für eine $\geq 30\%$ ige Schmerzreduktion bzw. NNTH (Abbruch wegen Nebenwirkungen) für Cannabinoide in der vorliegenden Metaanalyse war 14 (8–45) bzw. 8 (7–12).

Die aktuelle Datenlage unterstützt nach unserer Einschätzung die Empfehlungen der kanadischen Schmerzgesellschaft, aufgrund des deutlich günstigeren Verhältnisses von NNTB zu NNTH der anderen Medikamente gegenüber Cannabisprodukten diese erst als Drittlinienmedikamente einzusetzen, nach Gabapentin/Pregabalin, SNRI und TCA als Erstlinienmedikamenten sowie Tramadol und starken Opioiden als Zweitlinienmedikamenten [9].

Einschränkend ist dabei zu erwähnen, dass diese positiven Effekte v. a. in den industriell gesponserten Studien nachweisbar sind, allerdings bestehen zwischen öffentlich und industriell gesponserten Studien auch relevante Unterschiede in

Tab. 5 Analytische Endpunkte der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Referenz ^a	50%ige Schmerzreduktion	30%ige Schmerzreduktion	Durchschnittliche Schmerzreduktion	Starke und sehr starke globale Besserung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Abbruch wegen Nebenwirkungen	Schwere Nebenwirkungen	Zentralnervöse Nebenwirkungen	Psychiatrische Nebenwirkungen
Berman 2004 [A1]	Berichtet	Nur NNT berichtet, nach Imputationsmethode berechnet	NRS 0–10, SD aus p-Wert berechnet	Nicht erfasst	Pain Disability Index 0–70; SD aus p-Wert berechnet	Berichtet	Berichtet	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)
Ellis 2009 [A2]	Nicht berichtet und nicht berechenbar	Nur NNT berichtet, prozentuale Raten aus Andraea [11]	Pain Quality and Impact Descriptor Differential Scale	Nicht erfasst	Sickness Impact Profile, Daten unvollständig berichtet, nicht verwertbar für Metaanalyse	Berichtet	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)
Frank 2008 [A3]	Nach Imputationsmethode berechnet	Nach Imputationsmethode berechnet	VAS 0–100	Nicht erfasst	SD-36, körperliche Funktionsfähigkeit (berichtete Werte nicht für Metaanalyse verwendbar)	Berichtet	Berichtet	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)
Langford 2013, parallel [A4]	Nur OR berichtet; errechnet nach Imputationsmethode	Berichtet	NRS 0–10	Nur Durchschnittswerte berichtet	EuroQoL 0–100, SD aus p-Wert berechnet	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
Langford 2013, EERW [A4]	Nicht berichtet	Entfällt	NRS 0–10; SD aus p-Wert berechnet	Nur OR berichtet, nicht für Analyse geeignet	Nicht berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
Lynch 2014 [A5]	Nach Imputationsmethode berechnet	Nach Imputationsmethode berechnet	NRS 0–10	Nicht erfasst	SF-36, körperlicher Summenwert 0–50	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
NCT00710424 [A6]	Nicht berichtet und nicht berechenbar	Berichtet	NRS 0–10	Berichtet	EuroQoL 0–100	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
NCT01606202 [A7]	Nicht berichtet und nicht berechenbar	Nicht berichtet und nicht berechenbar	NRS 0–10	Berichtet	Spitzer Quality of Life Score 0–15	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
NCT01606176 [A8]	Nicht berichtet und nicht berechenbar	Nicht berichtet und nicht berechenbar	NRS 0–10	Berichtet	Spitzer Quality of Life Score 0–15	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
Nurmikko 2007 [A9]	Berichtet	Berichtet	NRS 0–10; SD aus p-Wert berechnet	Nur Durchschnittswerte berichtet	Pain Disability Index 0–70, SD aus p-Wert berechnet	Berichtet	Unvollständig berichtet	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)	Nicht berichtet
Rog 2005 [A10]	Nicht berichtet; mit Imputationsmethode berechnet	Nicht berichtet; mit Imputationsmethode berechnet	NRS 0–10	Berichtet	Nicht erfasst	Berichtet	Unvollständig berichtet	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)
Selvarajah 2010 [A11]	Nicht berichtet; mit Imputationsmethode berechnet	Berichtet	VAS 0–10	Nicht erfasst	EuroQoL, Gesundheitszustand, VAS 0–100	Unvollständig berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet

Tab. 5 (Fortsetzung)

Referenz ^a	50 %ige Schmerzreduktion	30 %ige Schmerzreduktion	Durchschnittliche Schmerzreduktion	Starke und sehr starke globale Besserung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Abbruch wegen Nebenwirkungen	Schwere Nebenwirkungen	Zentralnervöse Nebenwirkungen	Psychiatrische Nebenwirkungen
Serpell 2014/ NCT00710554 [A12]	Nur OR berichtet	Berichtet	NRS 0–10 (Daten aus NCT00710554)	Berichtet (Daten aus NCT00710554)	EuroQoL, Gesundheitszustand, VAS 0–100 (Daten aus NCT00710554)	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
Svensen 2004 [A13]	Berichtet	Nicht berichtet und nicht berechenbar	NRS 0–10; SD aus p-Wert berechnet	Nicht erfasst	SF-36, körperliche Funktionsfähigkeit 0–50, SD aus p-Wert berechnet	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet
Toth 2012 [A14]	Berichtet	Berichtet	NRS 0–10	Berichtet (in Abbildung)	EuroQoL, Gesundheitszustand, VAS 0–100	Berichtet	Unvollständig berichtet	Unvollständig berichtet (nicht für Analyse geeignet)	Nicht berichtet
Ware 2010 [A15]	Nicht berichtet und nicht berechenbar	Nicht berichtet und nicht berechenbar	NRS 0–10	Nicht erfasst	EuroQoL, Gesundheitszustand, VAS 0–100	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet

EERW, „Enriched enrollment randomized withdrawal“; *NNT*, „number needed to treat“; *NRS* Numerische Rating-Skala; *OR* Odds Ratio; *QoL*, „quality of life“; *SD* Standardabweichung; *SF* Short Form Health Survey; *VAS* visuelle Analogskala.
^aQuellenangaben s. **Infobox 1**.

Bezug auf die untersuchten Substanzen, die das Ergebnis erklären könnten. Die Zahl der positiven Studien ist insgesamt klein [A2, A12], eine Reihe von Studien hatte deutlich positive Trends. Zusätzlich wurden in dieser Analyse aber auch nicht publizierte negative Studien explizit berücksichtigt, was letztlich das schwach positive Ergebnis der Metaanalyse eher stärkt.

Schlussfolgerungen

Die analysierten RCT beschränkten sich als Phase-III-Studien auf die von den Zulassungsbehörden geforderten Behandlungszeiträume (4–12 Wochen) und können daher keine Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit machen. Mittlerweile liegen Open-label-extension-Studien einiger RCT vor, die eine langfristige Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei ausgewählten Patienten über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren belegen [28–30].

Um den Stellenwert der einzelnen Medikamentenklassen bei chronischen neuropathischen Schmerzen besser bestimmen zu können, sind Direktvergleiche der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden und etablierten medikamentösen Therapien (Antidepressiva, Antikonvulsiva) bei distinkten neuropathischen Schmerzsyndromen bzw. Mechanismen notwendig, zudem Direktvergleiche von Medizinalhanf mit (halb-)synthetischen Cannabinoiden und Netzwerkmetaanalysen durchgeführter kontrollierter Studien [31]. Ebenso sind Studien, die eine medikamentöse Kombinations- mit einer Monotherapie vergleichen, sowie weitere Studien mit Cannabinoiden als „add-on“ zu einer nicht ausreichend wirksamen empfehlungsgerechten Schmerztherapie mit Erst- und Zweitlinienmedikamenten sinnvoll.

Fazit für die Praxis

- Die aktuelle Datenlage kann einen Einsatz von Cannabisprodukten bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit therapierefraktären chronischen neuropathischen Schmerzen als Drittlinientherapie begründen,

Tab. 6 Subgruppenanalyse ausgewählter Endpunkte der Studien mit Parallel- und Cross-over-Design, stratifiziert nach Art des Cannabinoids

Substanz	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten	Effektstärke (95 %-Konfidenzintervall) von RD bzw. SMD	„Test for overall effect“, p-Wert	Heterogenität I ² (%)
≥ 30%ige Schmerzreduktion (RD)					
THC/CBD	9	442	0,08 (0,02–0,15)	0,01	31
Nabilon	Keine				
Medizinalhanf	1	56	0,29 (0,05–0,52) ^a	< 0,0001	–
Durchschnittliche Schmerzreduktion (SMD)					
THC/CBD	9	1433	–0,19 (–0,88–0,31)	0,14	9
Nabilon	1	48	–0,34 (–1,01–0,13)	0,13	–
Medizinalhanf	1	84	–0,19 (–0,88–0,31)	0,46	–
Abbruch wegen Nebenwirkungen (RD)					
THC/CBD	9	1338	0,05 (0,02–0,10)	0,005	40
Nabilon	1	48	0,00 (–0,08–0,08)	1,0	–
Medizinalhanf	2	118	0,01 (–0,08–0,10)	0,87	–
Zentralnervöse Nebenwirkungen (RD)					
THC/CBD	8	1055	0,43 (0,13–0,72)	0,0005	97
Nabilon	1	48	0,46 (0,21–0,71)	0,0003	–
Medizinalhanf	1	86	0,16 (–0,06–0,38)	0,15	–

CBD Cannabidiol; RD Risikodifferenz; SMD standardisierte Mittelwertdifferenz; THC Tetrahydrocannabinol.

^aKeine Intention-to-treat Analyse.

Tab. 7 Subgruppenanalyse ausgewählter Endpunkte der Studien mit Parallel- und Cross-over-Design, stratifiziert nach Art des Sponsorings

Sponsor	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten	Effektstärke (95 %-Konfidenzintervall) von RD bzw. SMD	„Test for overall effect“, p-Wert	Heterogenität I ² (%)
≥ 30%ige Schmerzreduktion (RD)					
Öffentlich	3	122	0,14 (–0,05–0,33)	0,14	29
Pharmazeutische Firma	5	1224	0,09 (0,02–0,16)	0,02	45
Durchschnittliche Schmerzreduktion (SMD)					
Öffentlich	3	150	–0,03 (–0,38–0,32)	0,87	0
Pharmazeutische Firma	6	1415	–0,11 (–0,22–0,00)	0,05	5
Abbruch wegen Nebenwirkungen (RD)					
Öffentlich	3	154	0,00 (–0,06–0,07)	0,90	0
Pharmazeutische Firma	9	1420	0,04 (0,01–0,08)	0,02	46

RD Risikodifferenz; SMD standardisierte Mittelwertdifferenz.

- sofern relevante psychiatrische Vorerkrankungen, die insbesondere mit der Gefahr von Substanzmissbrauch einhergehen, ausgeschlossen bzw. behandelt wurden und alternative Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind.
- Idealerweise sollte eine mögliche Anwendung aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Sicherheit und Effektivität der Langzeittherapie von einer Art Register zur Gewinnung standardisierter Versorgungsdaten begleitet werden. Eine Betreuung durch schmerzmedizinisch erfahrene Behandler ist zu empfehlen.
- Die analysierten RCT mit Medizinalhanf können nicht als Argument für den Eigenanbau von Cannabis durch Patienten mit chronischen Schmerzen dienen. In den analysierten Studien wurde Cannabis mit einem standardisierten THC-Gehalt verwendet, das von einer nationalen Behörde zur Verfügung gestellt wurde.
- Der Eigenanbau von Cannabis zur Schmerztherapie durch Patienten ist aufgrund des schwankenden THC/CBD-Gehalts und der Kontaminationsgefahr des selbst angebauten Cannabis medizinisch nicht zu empfehlen. Er muss als Notlösung bei aktuell noch unzureichenden gesetzlichen Rahmenbedingungen für den medizinischen Gebrauch von Cannabisprodukten in der Schmerz- und Palliativmedizin angesehen werden.
- Es sind keine Daten für den Einsatz von Cannabisprodukten bei Kindern und Jugendlichen oder Patienten mit relevanten körperlichen Begleiterkrankungen, Epilepsie und seelischen Störungen inklusive früherer und aktueller Substanzabhängigkeit verfügbar.
- Im Falle des Einsatzes von Cannabisprodukten könnten die aktualisierten Empfehlungen zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS; [32]) analog verwendet werden

Tab. 8 Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten zu Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen (eingeschlossene Studien und Schlussfolgerungen)

Thema, Art der systematischen Übersicht	Abrams 2007 [A16]	Berman 2004 [A1]	Corey-Bloom 2012 [A17]	Ellis 2009 [A2]	Frank 2008 [A3]	Karst 2003 [A18]	Langford 2013 [A4]	Lynch 2014 [A5]	NCT00710424 [A6]	NCT01606176 [A7]	NCT01606202 [A8]	Notcutt 2004 [A19]	Novotna 2011 [A20]	Nurmikko 2007 [A9]	
Andreea 2015 [11] Inhalierter Cannabis bei neuropathischem Schmerz, systematische Übersicht mit Metaanalyse (individuelle Patientendaten)	X		X												
Boyчук 2015 [12] Cannabinoiden bei neuropathischem Schmerz, systematische Übersicht ohne Metaanalyse	X	X	X	X	X	X	X								X
Finerup 2015 [6] Cannabinoiden beim neuropathischen Schmerz, systematische Übersicht mit Metaanalyse							X	X	X	X	X				X
Lynch 2011 [13] Cannabinoiden beim neuropathischen chronischen Schmerz, systematische Übersicht ohne Metaanalyse	X	X	X	X	X	X					X				X
Whiting 2015 [14] Cannabinoiden bei chronischem Schmerz, systematische Übersicht mit Metaanalyse (in Subgruppenanalyse neuropathischer und Krebschmerz zusammengefasst)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tab. 8 (Fortsetzung)

Rog 2005 [A10]	Selvarajah 2010 [A11]	Serpell 2014 [A12]	Svendsen 2004 [A13]	Toth 2012 [A14]	Turcotte 2015 [A21]	Wade 2003 [A22]	Wade 2004 [A23]	Ware 2010 [A15]	Wilsey 2008 [A24]	Wilsey 2013 [A25]	Wissel 2006 [A26]	Zajicek 2003 [A27]	Zajicek 2012 [A28]	Schlussfolgerung ^a
							X	X	X	X				„Unsere Metaanalyse individueller Patientendaten deutet darauf hin, dass inhalierter Cannabis zu einem kurzfristigen Nutzen bei chronischem neuropathischem Schmerz führt.“
X	X	X	X	X			X	X	X	X				„Cannabisextrakte zur medizinischen Anwendung könnten eine wirksame Analgesie bei Erkrankungen bieten, die auf andere Therapien nicht ansprechen.“
X	X	X	X											„Wir haben 9 Studien zu Nabiximols bei neuropathischem Schmerz identifiziert, von denen nur 2 positiv ausfielen. Eine dieser beiden Studien zu Multiple-Sklerose-assoziiertem Schmerz war positiv, während die andere, größere Studie einen negativen primären Endpunkt aufwies.“
X						X	X	X	X		X			„In der Zusammenschau gibt es Hinweise, dass Cannabinoide in der Behandlung von neuropathischem Schmerz sicher und mäßig wirksam sind.“
X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				„Es bestand eine Evidenz von mäßiger Qualität, die die Verwendung von Cannabinoiden zur Behandlung von chronischem Schmerz und Spastik stützt.“

Aus der vorliegenden Metaanalyse ausgeschlossene Studien sind *kursiv* gesetzt.
 Quellenangaben zu den eingeschlossenen Studien s. **Infobox 1 und 2**.
^aZitate übersetzt aus dem Englischen.

Infobox 1 Eingeschlossene Studien

- A1. Berman JS, Symonds C, Birch R (2004) Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 112:299–306
- A2. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F et al (2009) Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 34:672 – 680
- A3. Frank B, Serpell MG, Hughes J et al (2008) Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 336:199–201
- A4. Langford RM, Mares J, Novotna A et al (2013) A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 260:984 – 997
- A5. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG (2014) A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 47:166 – 173
- A6. NCT00710424. A study of Sativex® for pain relief due to diabetic neuropathy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00710424+&Search=Search>. Zugegriffen: 1. Oktober 2015
- A7. NCT01606202. A study to investigate the effects of sublingual cannabis based medicine extracts on neuropathic pain associated with spinal cord injury. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01606202+&Search=Search>. Zugegriffen: 1. Oktober 2015
- A8. NCT01606176. A study to evaluate the effects of cannabis based medicine in patients with pain of neurological origin. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01606176+&Search=Search>. Zugegriffen: 1. Oktober 2015
- A9. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B et al (2007) Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 133:210 – 220
- A10. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al (2005) Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 65:812–819
- A11. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ et al (2010) Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 33:128 – 130
- A12. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J et al (2014) A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain* 18:999–1012 und NCT00710554 (o.J) A Study of Sativex® for Pain Relief of Peripheral Neuropathic Pain, Associated With Allodynia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00710554&Search=Search>. Zugegriffen: 1. Oktober 2015
- A13. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW (2004) Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 329:253
- A14. Toth C, Mawani S, Brady S et al (2012) An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 153:2073–2082
- A15. Ware MA, Wang T, Shapiro S et al (2010) Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 182:E694–701

(vor Therapiebeginn festgelegte Ziele der Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit; sorgfältige Überwachung der Wirkung und möglicher Komplikationen; [32]).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Petzke
Schmerz-Tagesklinik und -Ambulanz,
Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
frank.petzke@med.uni-goettingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Petzke, E.K. Enax-Krumova und W. Häuser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630–1635
2. Jensen TS, Baron R, Haanpää M et al (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152:2204–2205
3. Finnerup NB, Scholz J, Attal N et al (2013) Neuropathic pain needs systematic classification. *Eur J Pain* 17:953–956
4. Helfert SM, Reimer M, Höper J et al (2015) Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. *Clin Pharmacol Ther* 97:135–142
5. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA et al (2014) Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155:654–662
6. 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
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2013) Neuropathic pain – pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg173>. Zugegriffen: 19. Oktober 2014
8. Bundesgesundheitsministerium (2015) Referentenentwurf für eine Fünfundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften. http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/fa_redaktion_bak/pdf_gesetze/laufend/btmaendVO25-refentwurf.pdf. Zugegriffen: 6. November 2015
9. Moulin DE, Boulanger A, Clarke AJ et al (2014) Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 19:328–335
10. Koppel BS, Brust JC, Fife T et al (2014) 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* 82:1556–1563
11. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N et al (2015) Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: an individual patient data meta-analysis. *J Pain* 16:1221–1232. doi:10.1016/j.jpain.2015.07.009
12. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G et al (2015) The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache* 29:7–14
13. Lynch ME, Campbell F (2011) Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 72:735–744

Infobox 2 Ausgeschlossene Studien

- A16. Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al (2007) Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 68:515–521
- A17. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A et al (2012) Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 184:1143–1150
- A18. Karst M, Salim K, Burstein S et al (2003) Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:1757–1762
- A19. Notcutt W, Price M, Miller R et al (2004) Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34, N of 1 studies. *Anaesthesia* 59:440–452
- A20. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols, as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 18:1122–1131
- A21. Turcotte D, Doupe M, Torabi M et al (2015) Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med* 16:149–159
- A22. Wade DT, Robson P, House H et al (2003) A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 17:21–29
- A23. Wade DT, Makela P, Robson P et al (2004) Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 10:434–441
- A24. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A et al (2008) A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 9:506–521
- A25. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R et al (2013) Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 14:136–148
- A26. Wissel J, Haydn T, Müller J et al (2006) Low dose treatment with the synthetic cannabinoid nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 253:1337–1341
- A27. Zajicek J, Fox P, Sanders H et al (2003) Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 362:1517–1526
- A28. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A et al (2012) Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:1125–32
26. Fayers PM, Hays RD (2014) Don't middle your MID: regression to the mean shrinks estimates of minimally important differences. *Quality Life Res* 23:1–4
27. Häuser W, Klose P, Welsch P et al (2015a) Methodenreport der aktualisierten Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“. *Schmerz* 29:8–34
28. Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA (2007) Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 29:2068–2079
29. Hoggart B, Ratcliffe S, Ehler E et al (2015) 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* 262:27–40
30. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE et al (2005) Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1664–1669
31. Mulla SM, Buckley DN, Moulin DE et al (2014) Management of chronic neuropathic pain: a protocol for a multiple treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 4:e006112
32. Häuser W, Bock F, Engeser P et al (2015) Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie LONTS. *Schmerz* 29:109–130
14. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al (2015) Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313:2456–2473
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 62:e1–e34
16. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW et al (2008) Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9:105–121
17. Higgins JPT, Green S (Hrsg) (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, London. <http://www.cochrane-handbook.org>
18. International Association for Cannabinoid Medicines (IACM) <http://www.cannabis-med.org/?lng=en>
19. Baron R, Binder A (2004) How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 33:568–75
20. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al (2005) Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Int Clin Psychopharmacol* 20:49–52
21. Moore RA, Eccleston C, Derry S et al; ACTINPAIN Writing Group of the IASP Special Interest Group on Systematic Reviews in Pain Relief; Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group Editors (2010) „Evidence“ in chronic pain—establishing best practice in the reporting of systematic reviews. *Pain* 150:386–389
22. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*. <http://www.meddra.org>. Zugegriffen: 1. Oktober 2015
23. The Nordic Cochrane Centre (2014) *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. Version 5.3. The Cochrane Collaboration, Copenhagen
24. Moore RA, Barden J, Derry S, McQuay HJ (2008) Managing potential publication bias. In: McQuay HJ, Kalso E, Moore RA (Hrsg) *Systematic reviews in pain research: methodology refined*. IASP Press, Seattle, S 15–24
25. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale