

Zusammenstellung von Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit  
von medizinischem Cannabis in verschiedenen Indikationen

# Studienübersicht



# Studienübersicht medizinisches Cannabis

Zusammenstellung von Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischem Cannabis in verschiedenen Indikationen

**Chronischer  
Schmerz**

- |                            |            |
|----------------------------|------------|
| Bellnier et al. 2018 ..... | <b>6</b>   |
| Bialas et al. 2019 .....   | <b>7</b>   |
| Ware et al. 2015.....      | <b>8-9</b> |

**Tumorschmerz**

- |                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Johnson et al. 2010.....  | <b>12</b> |
| Portenoy et al. 2012..... | <b>13</b> |

**Neuropathischer  
Schmerz**

- |                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Ware et al. 2010.....    | <b>16</b> |
| Wilsey et al. 2013 ..... | <b>17</b> |
| Wilsey et al. 2016 ..... | <b>18</b> |
| Lynch et al. 2014.....   | <b>19</b> |

Rog et al. 2005 .....	<b>22</b>
Schimrigk et al. 2017 .....	<b>23</b>
Zajicek et al. 2012 .....	<b>24</b>
Corey-Bloom et al. 2012 .....	<b>25</b>
Langford et al. 2013 .....	<b>26</b>
van Amerongen et al. 2017 .....	<b>27</b>
Turcotte et al. 2015 .....	<b>28</b>

## Schmerzen bei MS

## Metaanalysen

Whiting et al. 2015.....	<b>32</b>
Aviram et al. 2017 .....	<b>33</b>
Johal et al. 2020.....	<b>34</b>

## Reviews

Campbell et al. 2019 .....	<b>35</b>
Schmidt-Wolf & Cremer-Schaeffer 2021 ..	<b>35</b>
Überall et al. 2020 .....	<b>35</b>



# Chronischer Schmerz

## *Einsatz cannabinoidbasierter Therapien bei Patienten mit chronischem Schmerz*

*20 % der Bevölkerung leiden an  
chronischen Schmerzen<sup>1</sup>*

*Therapieziel: Schmerzreduktion und  
Verbesserung der Lebensqualität<sup>2</sup>*

*Metaanalyse zeigt positive Resultate von  
Cannabis bei chronischem Schmerz<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Überall MA. A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. *J Pain Res* 2020;13:399–410.

<sup>2</sup> Bellnier T, Brown GW, Ortega TR. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. *Ment Health Clin* 2018;8(3):110–115.

<sup>3</sup> Whiting PF et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-2473.

# Bellnier et al. 2018

Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis

Untersuchung der Wirksamkeit von oralem und inhaliertem Cannabis in Kombination und der Veränderung der Opioidmedikation bei Patienten mit chronischen Schmerzen.

## Studiendesign

### Art der Studie

Retrospektive Mirror-Image-Studie

### Studiendesign

- THC:CBD-Kapseln (1:1, 10 mg)
- Verdampfer bei Schmerzspitzen (THC:CBD 2 mg : 0,1 mg)
- Einnahme der Kapseln alle 8–12 Stunden, bei Schmerzspitzen Inhalation von 1 bis 5 Zügen alle 15 min, bis Besserung eintritt
- n = 29
- Keine Placebogruppe

### Studiendauer

- 3 Monate

### Studienendpunkte

- Primäre Endpunkte:  
Änderung der Werte der Lebensqualität (EQ-5D) und Schmerzqualität (PQAS) nach 3 Monaten Therapie mit medizinischem Cannabis zu Baseline
- Sekundäre Endpunkte:
  - Änderung des Opioidgebrauchs vor und nach der Therapie
  - Vergleich monatlicher Rezeptkosten von Analgetika
  - Verträglichkeit

## Ergebnisse

- Signifikante Verbesserung der Lebensqualität von 36 auf 64 Punkte (EQ-5D; p < 0,0001)

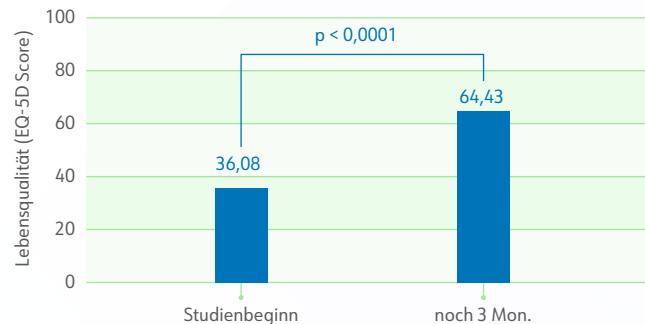


Abb. 1: Verbesserung der Lebensqualität, erstellt nach Bellnier et al. 2018

- Signifikante Verbesserung aller Schmerzdeskriptoren (PQAS; paroxysmal, oberflächlich, tief, unangenehm; p < 0,0001)

Schmerzqualität	Baseline	3 Monate	p-Wert
Paroxysmal	6,76 ± 2,11	2,04 ± 1,09	< 0,0001
Oberflächlich	4,20 ± 2,11	1,30 ± 0,64	< 0,0001
Tief	5,87 ± 2,12	2,03 ± 0,87	< 0,0001

Tab. 1: Auswertung der Schmerzqualität (Baseline vs. 3 Monate nach Behandlung) auf einer Skala von 1 bis 10

- Reduktion des Opioidgebrauchs in Morphin-Äquivalenten pro Tag um durchschnittlich 75 % (p < 0,05), vollständiges Absetzen der Opioide bei 90 % der Patienten
- Reduktion der Rezeptkosten um durchschnittlich 32 % (p < 0,05)
- Cannabistherapie reduzierte zahlreiche Schmerzqualitäten, verbesserte die Lebensqualität und reduzierte den Opioidgebrauch

### Verträglichkeit

- Anfängliche Nebenwirkungen waren u. a. trockener Mund, Schwindel und vermehrter Appetit

- Nach 3 Monaten Therapie bei nur 10 % der Probanden Nebenwirkungen, Mundtrockenheit als einzige berichtete Nebenwirkung

CBD: Cannabidiol; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension Questionnaire; PQAS: Pain Quality Assessment Scale; THC: Δ<sup>9</sup>-trans-Tetrahydrocannabinol

Bellnier T, Brown GW, Ortega TR. Preliminary evaluation of the efficacy, safety, and costs associated with the treatment of chronic pain with medical cannabis. Ment Health Clin 2018;8(3):110-115.

# Bialas et al. 2019

## Cannabispräparate bei chronischen Schmerzen: Indikationen, Präparateauswahl, Wirksamkeit und Sicherheit – Erfahrungen der saarländischen Schmerztherapeuten

Befragung saarländischer Schmerztherapeuten mittels selbstentwickeltem Fragebogen, Untersuchung der Erfahrungen beim Verordnen von medizinischem Cannabis bei Patienten mit tumorbedingten und nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen.

### Studiendesign

#### Art der Studie

Retrospektive Befragung von Schmerztherapeuten

#### Studiendesign

Ausfüllen eines selbstentwickelten Fragebogens durch Schmerztherapeuten

- n = 136

#### Erhobene Daten

- Erhobene Patientendaten:
  - Alter, Geschlecht
  - Dauer der Schmerzsymptomatik
  - Indikation
  - Art des Schmerzes
  - Schwere Begleiterkrankungen
- Erhobene Daten zur Behandlung:
  - Gründe für den Therapieversuch
  - Art des Cannabisarzneimittels
  - Therapieverlauf
  - Kostenerstattung

### Ergebnisse

- Von 20 befragten Schmerztherapeuten verordneten 13 Ärzte Cannabispräparate
- Gründe für eine Verschreibung waren:
  - Ausgeschöpfte etablierte Therapien (73 %)
  - Patientenwunsch (63 %)
  - Reduktion anderer Medikamente wie Opioide (32 %)
  - Etablierte Therapien waren nicht zumutbar (13 %)
- Verordnung von Dronabinol bei 95 % der Patienten
- Schmerztyp war in 35 % der Fälle nozizeptiv, in 34 % neuropathisch, in 29 % nozizeptiv-neuropathisch und in 13 % noziplastisch

- Klinisch relevante Schmerz- oder Symptomreduktion bei 71 % der Patienten, 29 % der Patienten brachen Therapie aufgrund unzureichender Wirkung und/oder Nebenwirkungen ab

Positive Wirkungen	Absolut (Prozent)
Schlaf	35 (25,7)
Psyche	22 (16,2)
Spastik	7 (5,1)
Appetit	4 (2,9)
Fatigue	4 (2,9)
Schwindel	2 (1,4)
Übelkeit	2 (1,4)
Epilepsie	2 (1,4)
Durchfall	1 (0,7)
Juckreiz	1 (0,7)
Negative Wirkungen	Absolut (Prozent)
Übelkeit	5 (3,7)
Benommenheit	3 (2,2)
Angst	3 (2,2)
Verwirrtheit	2 (1,4)
Müdigkeit	2 (1,4)
Konzentrationsstörungen	1 (0,7)
Schwindel	1 (0,7)
Supraventrikuläre Tachykardien	1 (0,7)

Tab. 2: positive Wirkungen auf nicht-schmerzhafte Symptome und zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen (n = 136)

#### Verträglichkeit

- Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen bei 12 % der Patienten
- Übelkeit und Benommenheit waren häufigste Nebenwirkungen

*Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)*

Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit von medizinischem Cannabis bei Patienten mit moderaten bis schweren chronischen Nicht-Tumorschmerzen, die für eine konventionelle Behandlungen nicht in Frage kamen.

**Studiendesign****Art der Studie**

Prospektive Kohortenstudie zur Sicherheit

**Studiendesign**

- Ausgabe definierter Menge Cannabisblüten (12,5 % THC), Delivery-System nach Wahl
- Mediane tägliche Dosis: 2,5 g
- Cannabis-Nutzer und Schmerzpatienten ohne Cannabis-Verordnung zur Kontrolle
- Mittlere Tagesdosis: 2,5 g (maximale Dosis von 5 g/d wurde empfohlen, höhere Dosierung möglich)
- n = 431, davon:
  - n = 215 mit Cannabismedikation
  - n = 216 ohne Cannabismedikation (Kontrolle)

**Studiendauer**

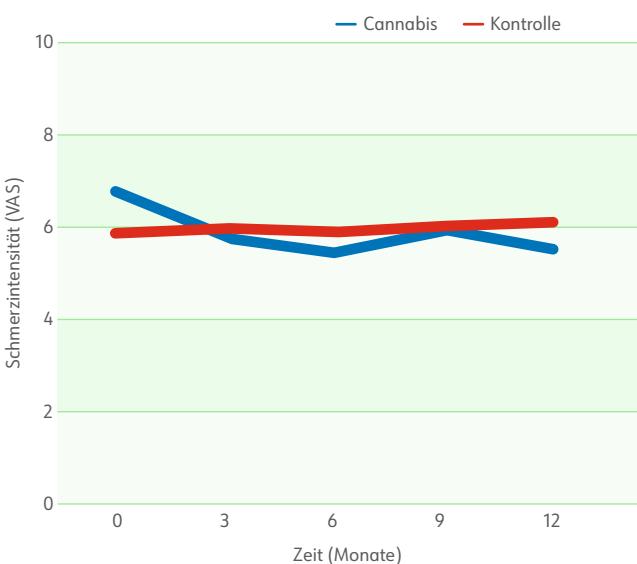
- 1 Jahr

**Studienendpunkte**

- Primärer Endpunkt:  
milde und schwerwiegende Nebenwirkungen
- Sekundäre Sicherheitsendpunkte:  
• Pulmonale und neurokognitive Funktionen  
• Hämatologische, biochemische, renale, endokrine Funktionen und Leberfunktion
- Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:  
Schmerzen und andere Symptome, Stimmung, Lebensqualität

**Ergebnisse****Signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Schmerzintensität**

- Verbesserung Cannabis vs. Kontrolle: 0,74 Punkte
- Schmerzintensität Baseline: 6,78, Schmerzintensität nach 12 Monaten unter Cannabis: 5,54 (prozentuale Veränderung: -18,3 %)



**Abb. 2:** Veränderungen der durchschnittlichen Schmerzintensität über 1 Jahr (nur Patienten mit vollständigen Daten zu allen Zeitpunkten, Cannabis: n = 145, Kontrolle: n = 157), erstellt nach Ware et al. 2015

**Signifikante Verbesserung der Stimmung (POMS)**

in 4 von 6 Dimensionen in der Cannabis-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tension-Anxiety, Depression-Dejection, Anger-Hostility, Fatigue-Inertia)

**Signifikante Verbesserung in allen neurokognitiven Subtests**

nach 6 und 12 Monaten, nach statistischer Korrektur kein Unterschied zwischen Cannabis- und Kontrollgruppe nach 1 Jahr

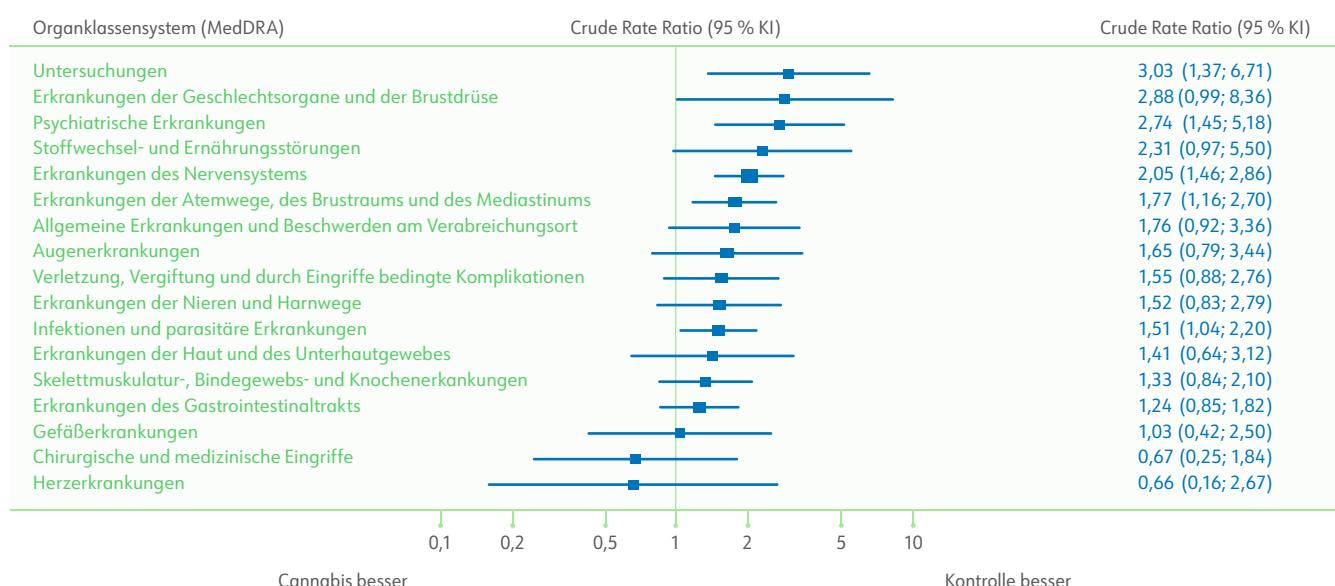
**Größere Verbesserung der physischen Funktion**

unter Cannabis als unter Kontrolle

- Nach 6 Monaten: unter Cannabis 2,36 Punkte mehr als Kontrolle (95 % Kl: 0,84–3,88)
- Nach 1 Jahr: unter Cannabis 1,62 Punkte mehr als Kontrolle (95 % Kl: 0,10–3,14)

## Verträglichkeit

- **Kein Unterschied für das Risiko schwerer Nebenwirkungen** zwischen den Gruppen (Inzidenzratenverhältnis: 1,08), sehr wahrscheinlich kein kausaler Zusammenhang zwischen Cannabisgebrauch und schweren Nebenwirkungen
- **Höheres Risiko für milde bis moderate Nebenwirkungen mit medizinischem Cannabis**
  - 818 berichtete Nebenwirkungen unter Cannabis vs. 571 unter Kontrolle (Inzidenzratenverhältnis: 1,73)
  - Mediane Inzidenzrate: 3 Ereignisse/Teilnehmer unter Cannabis vs. 2 Ereignisse/Teilnehmer unter Kontrolle



**Abb. 3: unadjustierte Inzidenzratenverhältnisse nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen aufgeteilt nach Organklassensystem, erstellt nach Ware et al. 2015**

- **Kein signifikant unterschiedliches Risiko für das Auftreten von  $\geq 1$  Nebenwirkung**

- Sicherheitsprofil als angemessen bewertet



# Tumorschmerz

## *Einsatz cannabinoid-basierter Therapien bei Patienten mit Tumorschmerz*

*Behandlung von Tumorschmerzen erfolgt meist durch Opioide, ist aber nicht bei allen Patienten ausreichend effektiv<sup>4</sup>*

*Kontrollierte Studie zeigt Effektivität von Cannabinoiden bei Tumorschmerzen<sup>4,5</sup>*

*Analgetischer Effekt der Cannabinoide kann zur Reduktion der Schmerzen genutzt werden<sup>4,5</sup>*

<sup>4</sup> Johnson JR et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(2):167-179.

<sup>5</sup> Abramović H, Lamour S-A, Mammen G. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marijuana, marijuana) and the cannabinoids. Oktober 2018.

# Johnson et al. 2010

*Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain*

Vergleich der Wirksamkeit eines THC:CBD- mit einem THC-Extrakt und Placebo bei Patienten mit opioidrefraktären Tumorschmerzen, ausgelöst durch einen Tumor im fortgeschrittenen Stadium.

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (multizentrisch, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert)

### Studiendesign

- THC:CBD-Extrakt (Sativex® Oromukosal spray) vs. THC-Extrakt (2,7 mg) vs. Placebo
- Selbsttitration bis zur optimalen Dosis über 7 Tage (maximal 8 Sprühstöße alle 3 Stunden und maximal 48 Sprühstöße alle 24 Stunden, mittlere Anzahl Sprühstöße pro Tag über die gesamte Zeit 8 bis 11)
- n = 177, davon:
  - n = 60 THC:CBD-Extrakt (Sativex®)
  - n = 58 THC-Extrakt
  - n = 59 Placebo
- Patienten mit Tumorschmerzen, inadäquate Analgesie durch Opioide ( $\geq 4$  auf Schmerzskala von 0 bis 10)

### Studiendauer

- 2 Wochen + 2 Tage Baseline

### Studienendpunkte

- Co-primäre Endpunkte:
  - Veränderung auf der NRS-Schmerzskala im Vergleich zu Baseline
  - Gebrauch von Analgetika bei auftretenden Durchbruchschmerzen
- Sekundäre Endpunkte:
  - Gebrauch der Opioid-Hintergrundmedikation
  - Beurteilung von Schlafqualität, Nausea, Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit, Appetit mit Hilfe von Fragebögen

## Ergebnisse

- **Signifikante Verbesserung auf der Numeric Rating Scale (NRS) unter THC:CBD gegenüber Placebo** ( $-1,37$  vs.  $-0,69$ ;  $\Delta 0,68$ )
- **NRS-Schmerzreduktion um > 30 % unter THC:CBD** bei doppelt so vielen Patienten wie unter Placebo (43 % vs. 21 %)
- **Keine signifikante Veränderung der Schmerzintensität** unter THC:CBD-Extrakt vs. Placebo

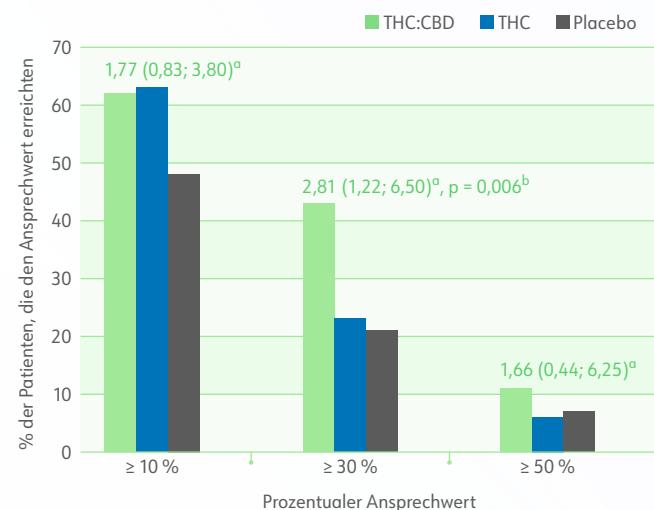


Abb. 4: Ansprechraten basierend auf der Verbesserung des Schmerzwertes auf einer numerischen Schmerzskala (0–10); a: Odds Ratio Risikoverhältnis (95 % KI) THC:CBD vs. Placebo; b: Exakter Test nach Fisher, erstellt nach Johnson et al. 2010

- **Keine signifikanten Unterschiede** bei Schlafqualität, Übelkeit oder Schmerzkontrolle nach NRS zwischen den Gruppen. Schlaf verbesserte sich in allen Gruppen leicht, numerisch etwas stärker unter THC:CBD
- **Signifikanter Anstieg der Durchbruchmedikation** in der Placebogruppe ggü. THC:CBD (7 vs. 2 Patienten,  $p = 0,004$ ), Opioid-Hintergrundmedikation veränderte sich nicht
- **THC:CBD-Extrakt ist effektiv zur Schmerzreduktion** bei Patienten mit Tumorschmerzen, die durch starke Opioide nicht kontrollierbar sind

### Verträglichkeit

- Nebenwirkungen waren meist mild oder moderat

CBD: Cannabidiol; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; THC: Δ<sup>9</sup>-trans-Tetrahydrocannabinol

Johnson JR et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. J Pain Symptom Manage 2010;39(2):167–179.

# Portenoy et al. 2012

## Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial

Untersuchung der Wirkung eines THC:CBD-Extrakts (Nabiximols) bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung, deren Tumorschmerzen durch Opioide nicht ausreichend kontrolliert waren.

### Studiendesign

#### Art der Studie

RCT (doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert, Dosierung gestaffelt)

#### Studiendesign

- THC:CBD-Extrakt (3 Dosierungen, Sativex® Oromukosalspray) vs. Placebo
  - Niedrige Dosis (1–4 Sprühstöße/d)
  - Mittlere Dosis (6–10 Sprühstöße/d)
  - Hohe Dosis (11–16 Sprühstöße/d)
- n = 360 (263 beendeten die Studie)

#### Studiendauer

- 9 Wochen:
  - 1–2 Wochen Baseline-Phase
  - 1 Woche Titrationsphase
  - 4 Wochen stabile Dosierung
  - Nach 2 Wochen: finale Untersuchung

#### Studienendpunkte

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt:
  - Schmerzansprechen, Definition als positives Ansprechen bei einer Schmerzreduktion ≥ 30 % auf einer numerischen 11-Punkte-Schmerzskala (NRS)
- Sekundäre Endpunkte:
  - Veränderung der täglichen durchschnittlichen und der schlimmsten Schmerzen auf der NRS
  - Erfassung der Schlafqualität
  - Erfassung von Lebensqualität und Befinden

### Ergebnisse

- **Primäre Analyse** (Anteil der Patienten mit 30 % Schmerzreduktion) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Nabiximols und Placebo

- **Sekundäre Responder-Analyse:** größerer Anteil der Patienten mit Schmerzreduktion unter THC:CBD als unter Placebo ( $p = 0,035$ )

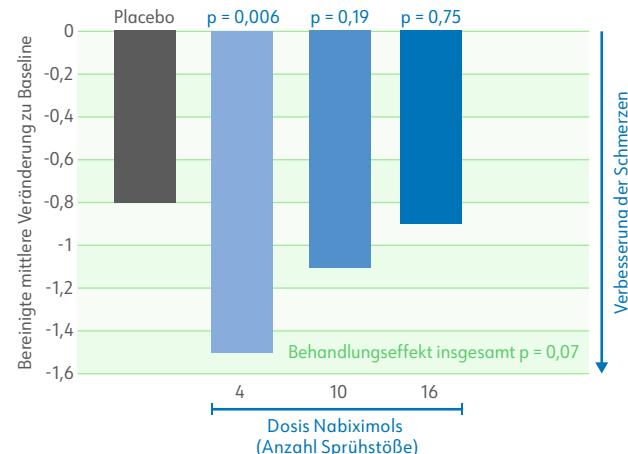


Abb. 5: Analyse der Veränderung zur Baseline auf einer numerischen Schmerzskala (0–10), erstellt nach Portenoy et al. 2012

- **Signifikante Verbesserung der Schlafqualität** über alle Behandlungsgruppen am stärksten ausgeprägt in der niedrigsten Dosierung ( $p = 0,003$ )

#### Verträglichkeit

- **Nebenwirkungen waren dosisabhängig:** Gruppe mit der hohen Dosis schnitt im Vergleich mit Placebo schlechter ab (Patienten mit Nebenwirkungen: niedrige Dosis 77 %, mittlere Dosis 85 %, hohe Dosis 92 % vs. 78 % bei Placebo)

- **Studie demonstriert Sicherheit und Wirksamkeit** niedriger/moderater Cannabinoid-Dosen in der Add-on-Therapie von Tumorschmerzen



# Neuropathischer Schmerz

*Einsatz cannabinoidbasierter Therapien bei Patienten mit neuropathischem Schmerz*

*Läsionen oder Erkrankungen des somatosensorischen Nervensystems lösen neuropathischen Schmerz aus<sup>6</sup>*

*Cannabinoidbehandlung weist eine Evidenz bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen auf<sup>3,7,8</sup>*

*Moderate bis große Schmerzreduktion kann erreicht werden<sup>3,6</sup>*

<sup>3</sup> Whiting PF et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic review and Meta-analysis. JAMA 2015;313:2456–2473.

<sup>6</sup> Campbell G, Stockings E, Nielsen S. Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2019;269(1):135–144.

<sup>7</sup> Häuser W et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. Eur J Pain 2018;22(9):1547–1564.

<sup>8</sup> Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Physician 2017;20(6):E755–E796.

## Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial

Untersuchung der Wirksamkeit bzgl. Schmerzreduktion, Schlaf und Lebensqualität und der Sicherheit von gerauchtem Cannabis bei Patienten mit chronischen neuropathischen (post-traumatischen, post-operativen), refraktären Schmerzen, in vier 14-tägigen Cross-over-Perioden.

### Studiendesign

#### Art der Studie

RCT (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert),  
Cross-over

#### Studiendesign

- Gerauchtes Cannabis, 3 × tägliche Einzeldosis  
à 25 mg Cannabis mit
  - 0 % THC (Placebo)
  - 2,5 % THC
  - 6,0 % THC
  - 9,4 % THC
- n = 23, 4-Perioden-Cross-over (2,5 % THC und 6,0 % THC dienten der besseren Verblindung)

#### Studiendauer

- Jede Periode: 5 Tage Behandlung;  
9 Tage Washout-Cross-over

#### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:
  - Durchschnittliche Schmerzintensität (11-Punkte-NRS) während der 5-tägigen Behandlung
- Sekundäre Endpunkte:
  - Akute Schmerzintensität (VAS)
  - Schmerzqualität (McGill Pain Questionnaire)
  - Schlaf (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire)
  - Stimmung (short-form Profile of Mood States)
  - Lebensqualität (EQ-5D)
  - Gefühle „High“, „Entspannt“, „Gestresst“, „Glücklich“ (VAS)
  - Einschätzung der erhaltenen Wirkstärke

### Ergebnisse

Die Unterschiede wurden jeweils zwischen der 9,4 % THC- und der Placebogruppe ermittelt.

- **Signifikant stärkere Reduktion der durchschnittlichen täglichen Schmerzintensität**  
(Ausgangswert: 6,89; Placebo: 6,1; 9,4 % THC: 5,4)  
**p = 0,023; Δ (95 % KI): 0,71 (0,02-1,4)**
- **Signifikante Verbesserung der Lebensqualität**  
(p < 0,05) in der Dimension Angst/Depression
- Numerischer Trend (nicht signifikant) zu stärkerer Schmerzreduktion in der akuten Schmerzintensität
- **Signifikant bessere Schlafqualität** bzgl. „Einschlafen“ und „Wachperioden“ (p < 0,05)
- **Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen** im McGill Pain Questionnaire und den abgefragten Stimmungen

Korrekte Einschätzung des jeweils zugeordneten Therapiearms:

- 1. Zyklus: 20 % der Placebogruppe und 0 % der 9,4 % THC-Gruppe errieten die erwähnte Wirkstärke
- Spätere Zyklen: 56 % der Placebogruppe und 63 % der 9,4 % THC-Gruppe errieten die Wirkstärke

#### Verträglichkeit

- Generell gute Verträglichkeit; mehr Nebenwirkungen unter 9,4 % THC vs. Placebo (82 vs. 46)

#### Fazit

##### Lediglich mittlere Schmerzreduktion (0,71)

**ABER:** Einschluss von Patienten mit **refraktären Schmerzen**, bei denen konventionelle Therapien versagt haben

## Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain

Untersuchung der spontanen Schmerzreduktion von vaporisiertem Cannabis in mittlerer (3,53 % THC) und niedriger Dosierung (1,29 % THC) vs. Placebo bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen in 6-stündigem Laborexperiment.

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert),  
Cross-over

### Studiendesign

- Vaporisiertes Cannabis:
  - 0 % THC (Placebo)
  - 1,29 % THC
  - 3,53 % THC
- 4 Züge nach 1 Std., weitere 4–8 Züge (flexibel) nach weiteren 2 Stdn.
- n = 39, 3-Perioden-Cross-over

### Studiendauer

- 6 Stdn. je Periode; ≥ 3 Tage Washout; Cross-over

### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:
  - Spontane Schmerzlinderung (VAS)
- Sekundäre Endpunkte:
  - Schmerzlinderung (PGIC)
  - Neuropathische Schmerzskala (NPS)
  - Allodynie (VAS)
  - Hitzeschmerzschwelle
  - Subjektive Intensität des Therapieeffektes (VAS)
  - Psychoaktive Effekte
  - Stimmung – 6 Parameter (VAS)
  - Neurokognitive Untersuchungen

## Ergebnisse

- Signifikant stärkere Reduktion der Schmerzintensität ab 120 min unter beiden Cannabis-Dosierungen im Vergleich zu Placebo, p < 0,001**

### • 30%-ige Schmerzreduktion:

- 26 % unter Placebo
- 57 % unter 1,29 % THC
- 61 % unter 3,53 % THC

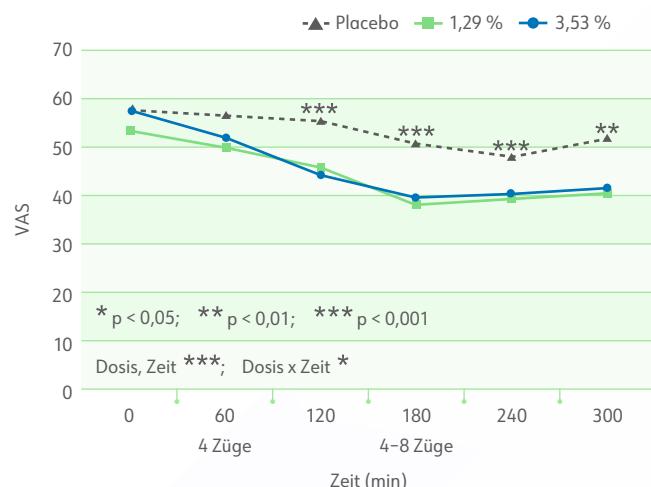


Abb. 6: Schmerzintensität, erstellt nach Wilsey et al. 2013

- Patienten unter Cannabis empfanden zu allen Zeitpunkten (PGIC) eine signifikant stärkere Schmerzlinderung als unter Placebo

- Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Allodynie und Hitzeschmerzschwelle

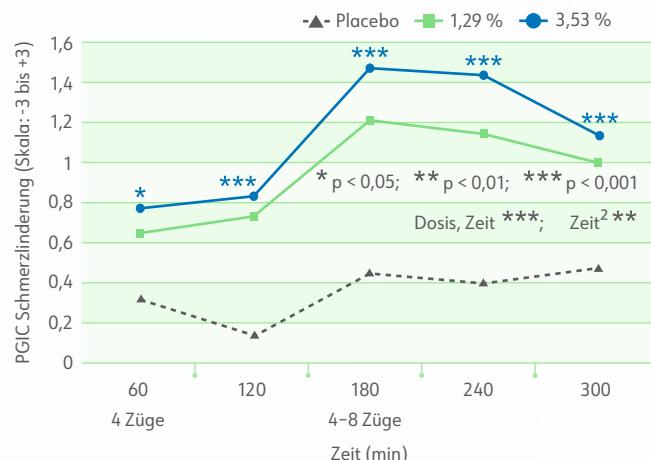


Abb. 7: Gesamteinschätzung der Veränderung der Schmerzlinderung durch den Patienten (PGIC), erstellt nach Wilsey et al. 2013

### Verträglichkeit

- Generell gute Verträglichkeit

- Vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis** von 1,29 % THC

NPS: 11-Punkte-Box-Ordinalskaala; PGIC: Patient Global Impression of Change: 7-Punkte-Skala von „very much improved“ bis „very much worse“;  
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; THC: Δ<sup>9</sup>-trans-Tetrahydrocannabinol; VAS: Visuelle Analogskala

Wilsey B et al. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. J Pain. 2013;14(2):136–48.

# Wilsey et al. 2016

## An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease

Untersuchung des analgetischen Effekts verschiedener Wirkstärken von vaporisiertem Cannabis bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen in Verbindung mit einer Rückenmarksverletzung oder -erkrankung im Vergleich zu Placebo.

### Studiendesign

#### Art der Studie

RCT (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert), Cross-over

#### Studiendesign

- Laborexperiment mit 8-stündigen Sessions
- 8-Stunden-Session pro Inhalation von vaporisiertem
  - Cannabis 2,9 % THC
  - Cannabis 6,7 % THC
  - Placebo
- Inhalation von 4 Zügen nach 60 min und 4-8 Zügen nach 240 min innerhalb einer 8-Stunden-Session pro Dosierung
- n = 42

#### Studiendauer

- 8-h-Session pro Dosierung; > 3 Tage Washout-Cross-over

#### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:
  - Schmerzintensität (11-Punkte-NRS)
- Sekundäre Endpunkte:
  - Patientenberichtete Schmerzlinderung (PGIC)
  - Neuropathische Schmerzskala (NPS)
  - Allodynie (VAS)
  - Hitzeschmerzschwelle
  - Subjektive Intensität des Therapieeffektes
  - Psychoaktive Effekte
  - Spastik (Spasmen, Schmerz, Muskelsteifheit, 11-Punkte-NRS)
  - Patientenberichtete Spastik (PGIC, 7-Punkte-Ordinalskala)
  - Neurokognitive Untersuchungen

### Ergebnisse

- **Signifikante Reduktion der Schmerzintensität** bei beiden aktiven Dosierungen im Vergleich zu Placebo nach 120 min ( $p < 0,05$ )

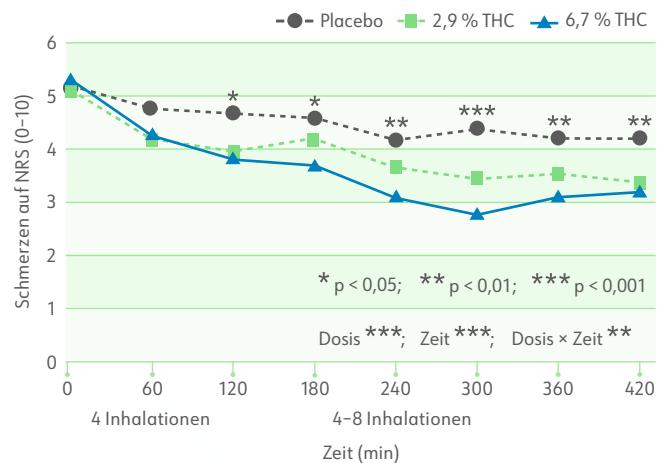


Abb. 8: Schmerzintensität auf 11-Punkte-NRS, erstellt nach Wilsey et al. 2016

- **Klinisch signifikante 30%-ige Schmerzreduktion** (95 % KI):
  - 45% (18) unter Placebo (31–60%)
  - 70% (26) unter 2,9% THC (54–83%);  
 $p = 0,0242$  vs. Placebo
  - 88% (35) unter 6,7% THC (74–95%);  
 $p = 0,0001$  vs. Placebo

- **Signifikante und positive Effekte von verdampftem Cannabis** auf alle multidimensionalen Schmerzdeskriptoren ( $p \leq 0,04$ )

- **Durchschnittlich signifikante Reduktion der Schmerzintensität (PGIC)** bei aktiver Dosierung vs. Placebo während der 8-Stunden-Session ( $p < 0,0001$ )

- **Generelles Ansprechen der Spastik bei aktiven Dosierungen** ( $p = 0,036$ ), Signifikanz 3 h nach zweiter Dosierung (420 min,  $p = 0,03$ )

#### Verträglichkeit

- **Signifikanter Therapieeffekt für alle 17 psychoaktiven Nebenwirkungen** ( $p < 0,0001$  bis 0,026)

- **Insgesamt keine Reduktion der kognitiven Leistung** durch die Cannabis-Therapie

# Lynch et al. 2014

## A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract For Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain

Untersuchung der Wirksamkeit von Sativex® (Nabiximols) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chemotherapieinduzierten neuropathischen Schmerzen, die länger als 3 Monate anhielten.

### Studiendesign

#### Art der Studie

Pilotstudie (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert), Cross-over

#### Studiendesign

- THC:CBD-Extrakt (Sativex® Oromukosalspray) vs. Placebo
- Selbsttitration bis zur optimalen Dosis (maximal 12 Sprühstöße alle 24 Stunden)
- n = 18 (16 beendeten die Studie)

#### Studiendauer

- **Phase 1:** 4 Wochen nach Titrationsphase
- **Phase 2:** Ausschleichphase (Reduktion um 1-2 Sprühstöße) + 2 Wochen Auswaschphase

#### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:
  - Veränderung zu Baseline auf einer numerischen Schmerzskala für Schmerzintensität (NRS-PI) über die Dauer der Studie
- Sekundäre Endpunkte:
  - SF-36-Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
  - Quantitativ Sensorische Testung (QST), u. a. zur Testung der Allodynie und Hyperalgesie
  - Unerwünschte Effekte

### Ergebnisse

- Number needed to treat = 5
- **Primärer Endpunkt nicht erreicht**, kein Unterschied bei der Schmerzintensität im Vergleich der Gruppen (vgl. Abb. 9A)
- **Klinisch relevante Schmerzreduktion um > 2 NRS-Punkte bei 5 Respondern** (-2,6 vs. -0,6 unter Placebo, vgl. Abb. 9B)

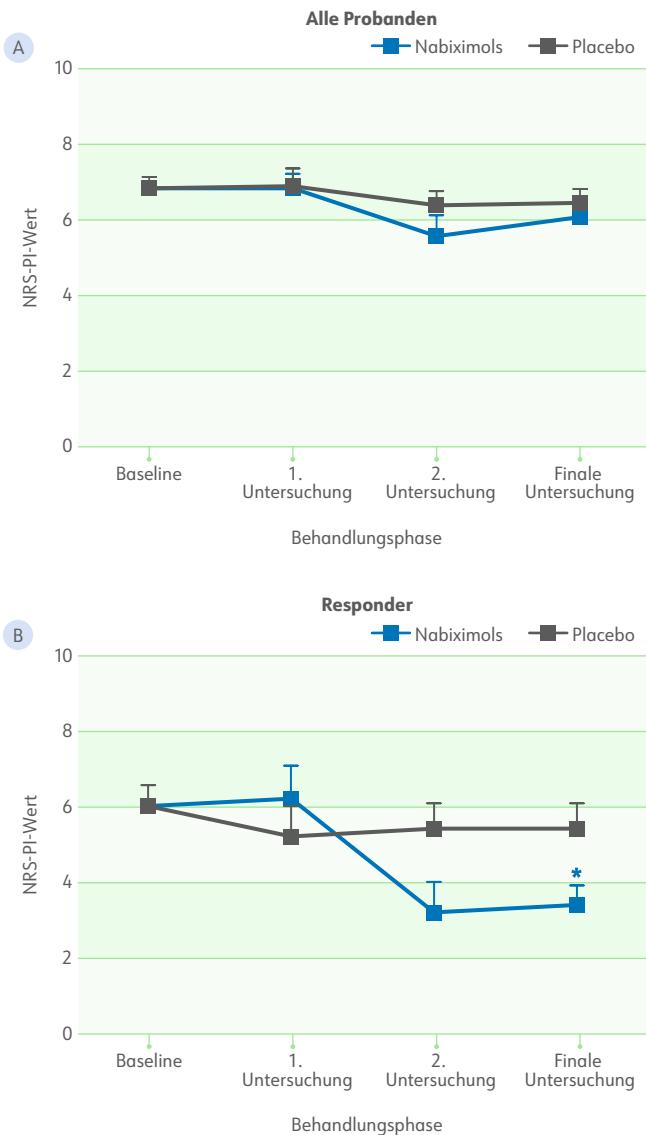


Abb. 9: Veränderung der Schmerzintensität auf einer numerischen Schmerzskala (0–10); \* p < 0,001, erstellt nach Lynch et al. 2014

#### Verträglichkeit

- Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen traten auf
- Nebenwirkungen waren mild und vorübergehend und führten nicht zum Absetzen der Medikation

#### Fazit

- Klinisch relevante Schmerzlinderung bei 5 Patienten dieser statistisch ununterstützten Studie gibt Anlass zu weiteren Studien



# Schmerzen bei MS

## *Einsatz cannabinoidbasierter Therapien bei Patienten mit Schmerzen bei Multipler Sklerose (MS)*

MS-Patienten haben häufig Schmerzen  
in den Extremitäten durch Spastiken<sup>9</sup>

Für 30 % der Patienten ist Schmerz  
das schlimmste Symptom  
der Erkrankung<sup>9</sup>

Cannabisbasierte Medizin verringerte in einer  
kontrollierten Studie die Schmerzintensität,  
reduzierte Schlafstörungen und zeigte allgemein  
gute Verträglichkeit<sup>9</sup>

# Rog et al. 2005

*Randomized, controlled trial of cannabisbased medicine in central pain in multiple sclerosis*

Untersuchung eines THC:CBD-Oromukosal-sprays (Sativex®) als analgetische Zusatztherapie bei Patienten mit Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose (MS) im Vergleich zu Placebo.

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (Einzelzentrum, UK, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert)

### Studiendesign

- THC:CBD (Sativex® Oromukosal-spray) vs. Placebo als analgetische Zusatztherapie
- Selbstdosierung bis zur optimalen Dosis (maximal 8 Sprühstöße alle 3 Stunden, maximal 48 Sprühstöße alle 24 Stunden, durchschnittliche Anzahl Sprühstöße nach 4 Wochen waren 9,6 unter THC:CBD und 19,1 unter Placebo)
- n = 66, 1:1 Randomisierung

### Studiendauer

- 5 Wochen (1 Woche Run-in-Phase + 4 Wochen Behandlung)

### Studienendpunkte

- Veränderung der Schmerzintensität auf einer numerischen Schmerzskala (NRS, 0-11)
- Veränderung von Schlafstörungen aufgrund neuropathischer Schmerzen (NRS, 0-11)

## Ergebnisse

- Signifikante Schmerzreduktion unter THC:CBD im Vergleich zu Placebo (-2,7 vs. -1,4; p = 0,005)

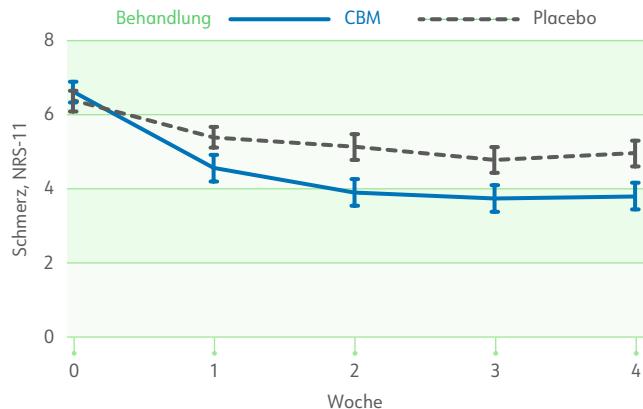


Abb. 10: mittlere Schmerzintensität auf NRS (0-11,  $\pm$  SEM) für die Behandlung mit CBM und Placebo, erstellt nach Rog et al. 2005

- Signifikante Verbesserung von Schlafstörungen im Vergleich zu Placebo (-2,5 vs. -0,8; p = 0,003)



Abb. 11: mittlere Schlafstörungen auf NRS (0-11,  $\pm$  SEM) für die Behandlung mit CBM und Placebo, erstellt nach Rog et al. 2005

### Verträglichkeit

- THC:CBD war im Allgemeinen gut verträglich

### Fazit

- Cannabinoide sind effektiv bei Reduktion von Schmerzen und Schlafstörungen bei MS-Patienten

# Schimrigk et al. 2017

## Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients

Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Dronabinol bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose (MS).

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (randomisiert, placebokontrolliert), Phase III mit Open-Label-Extension

### Studiendesign

- Vergleich von Dronabinol vs. Placebo
- Dosis wurde alle 5 Tage um 2,5 mg erhöht, um eine Tagesdosis zwischen 7,5 und 15,0 mg zu erreichen
- Mittlere Tagesdosis:  $12,7 \pm 2,9$  mg
- $n = 240$  (100 Patienten setzen die Behandlung über bis zu 119 Wochen fort)

### Studiendauer

- 16 Wochen verblindet (4 Wochen Titrationsphase) + 32 Wochen unverblindet

### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:
  - Veränderung der Schmerzintensität auf einer numerischen 11-Punkte-Skala (NRS) über 16 Wochen
- Sekundäre Endpunkte:
  - Untersuchung der Sicherheit auf Basis der Nebenwirkungen, Zeichen von Abhängigkeit und Missbrauch

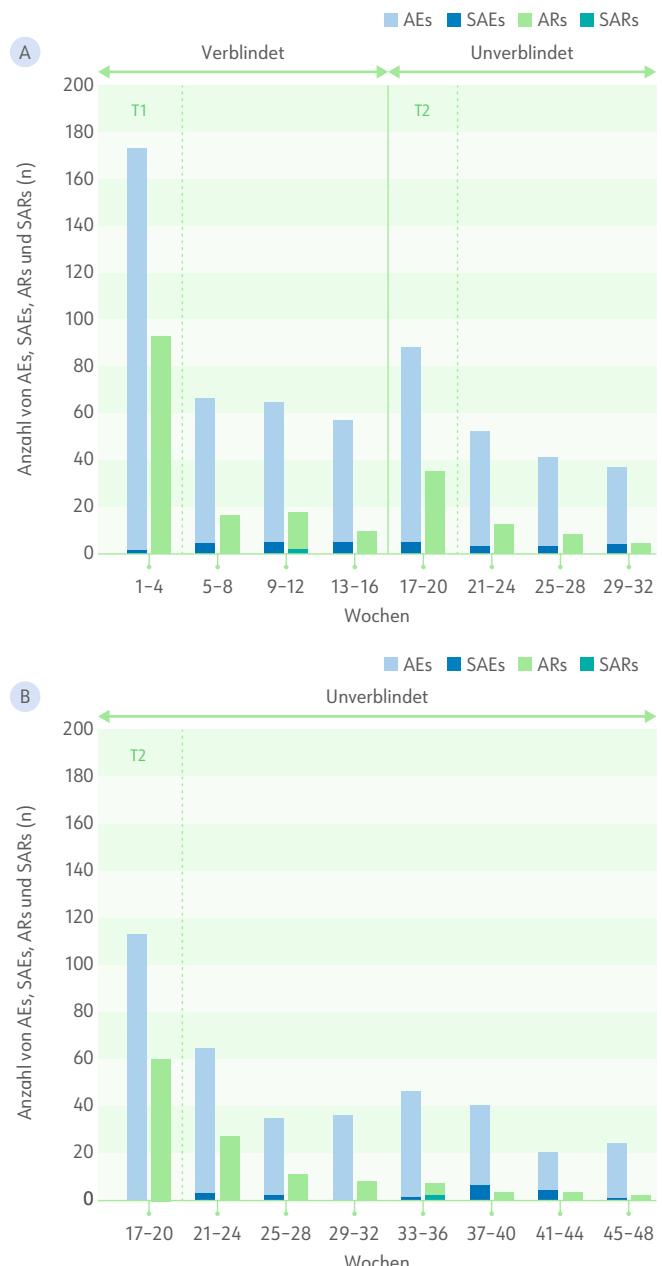
## Ergebnisse

- Primärer Endpunkt nicht erreicht:**  
**kein signifikanter Unterschied in der Schmerzintensität** zwischen den Gruppen während der 16-wöchigen Behandlungsphase ( $-1,92$  vs.  $-1,81$ ;  $p = 0,676$ )

### Verträglichkeit

- Generell gute Verträglichkeit**
- Keine Anzeichen für Missbrauch**, nur ein möglicher Fall von Abhängigkeit festgestellt

- Höherer Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen** unter Dronabinol (50,0% vs. 25,9%, vgl. Abb. 12A), sank jedoch während Langzeitbehandlung (26%, vgl. Abb. 12B)



### Fazit

- Studie unterstreicht Dronabinol als sichere Langzeitbehandlungsoption

Untersuchung der Symptomverbesserung (Muskelsteifheit und Schmerz) bei erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit andauernder problematischer Muskelsteifheit durch einen Cannabisextrakt verglichen mit Placebo.

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (prospektiv, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert) Phase III

### Studiendesign

- Cannabisextrakt in einer Kapsel (2,5 mg THC; Cannabidiol standardisiert Range 0,8–1,8mg) vs. Placebo-Kapsel
- 2 Wochen Auftitration (Start 2 × täglich eine Kapsel mit 2,5 mg THC, dann individuelles Auftitrieren bis max. 25 mg THC/Tag)
- n = 279

### Studiendauer

- 12 Wochen (2 Woche Auftitrierungsphase + 10 Wochen Erhaltungsphase)

### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:
  - Ansprechraten in der wahrgenommenen Muskelsteifheit auf Basis der 11-Punkte-CRS in Woche 12
- Sekundäre Endpunkte:
  - Ansprechraten (äquivalente CRS) in Körperschmerzen, Muskelpasmen und Schlafstörungen
  - Stärke der Schmerzen, Spasmen und Schlafstörungen (11-Punkte-Skala)
  - Verschiedene MS-Bewertungsskalen (MSSS-88, MSIS-29, MSWS-12)
  - Ausmaß der Behinderung (EDSS)
  - Sicherheit

## Ergebnisse

- Signifikant höherer Anteil an Patienten mit selbst eingeschätzter Symptomlinderung der Muskelsteifheit in der Cannabis-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (**29,4% vs. 15,7%; p = 0,004**)

• Signifikant höhere Verbesserung der Wirksamkeitsvariablen zu allen Zeitpunkten in der Cannabis-Gruppe als in der Placebogruppe, außer bei Schmerz in Woche 12

• In allen Subgruppen mehr Symptomverbesserungen in Cannabis-Gruppe als bei Placebo

- Kleinster Unterschied bei „nicht-gehend“: 25,8% vs. 25,0%
- Größter Unterschied Patienten ohne Anti-Spastik-Medikation: **37,9% vs. 16,3%**

• Category Rating Scales: Unterschiede zwischen Bewertungen nach 12 Wochen signifikant zugunsten Cannabis-Gruppe für Ausmaß der Muskelsteifigkeit und Ausmaß des Schmerzes

• Einnahme der Höchstdosis bei 47 % der Cannabis-Patienten im Vergleich zu 87 % unter Placebo am Ende der Titrationsphase

### Verträglichkeit

• Rate an unerwünschten Ereignissen in der Cannabis-Gruppe war in der Titrationsphase am höchsten und nahm dann kontinuierlich ab

Unerwünschte Ereignisse aufgetreten zwischen	Cannabis-extrakt (N = 143) n (%)	Placebo (N = 134) n (%)	Cannabis-extrakt vs. Placebo p-Wert*
Untersuchung 2 und 3	108 (75,5)	51 (38,1)	< 0,001
Untersuchung 3 und 4	66 (46,2)	42 (31,3)	0,012
Untersuchung 4 und 5	49 (34,3)	39 (29,1)	0,357
Untersuchung 5 und 6	43 (30,1)	42 (31,3)	0,819

Tab. 3: Auftreten unerwünschter Ereignisse. Prozentsatz basierend auf N; N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl Patienten mit Nebenwirkungen im jeweiligen Untersuchungszeitraum.

\* Cochran-Mantel-Haenszel-Chi<sup>2</sup> Test (α = 0,05, zweiseitig)

# Corey-Bloom et al. 2012

*Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial*

Untersuchung der Wirksamkeit von gerauchtem Cannabis bei therapieresistenter MS-Spastik gegenüber Placebo in einer Cross-over-Studie.

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (prospektiv, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert), Cross-over

### Studiendesign

- 3 Tage 1 × täglich Inhalation einer Cannabis-Zigarette (800 mg, 4% THC) vs. Placebo-Zigarette (800 mg, 0% THC)
- 45 min vor und nach jeder Behandlung Untersuchung der Studienparameter
- n = 37

### Studiendauer

• 3 aufeinanderfolgende Tage Cannabis/Placebo – 11 Tage Washout – Cross-over

### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:
  - Änderung der Spastik (Modifizierte Ashworth-Skala)
- Sekundäre Endpunkte:
  - Schmerz (VAS; Skala 0–100)
  - Physische Leistung (timed walk)
  - Kognitive Funktion (PASAT)
  - Patientenbewertung (BSI; PDQ; mFIS; „highness“)

## Ergebnisse

- Signifikant stärkere Reduktion der Schmerzwerte um 5,28 Punkte mehr (VAS) unter Cannabis im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,008$ )
- Signifikante Reduktion der kognitiven Funktion im PASAT um 8,67 Punkte mehr unter Cannabis als unter Placebo ( $p = 0,003$ ; PASAT Skala: 0–196, höhere Werte bedeuten bessere Performance)
- Kein Einfluss von Cannabis auf die vom Patienten wahrgenommene Müdigkeit (mFIS), Defizite (PDQ) und keine Erhöhung der Symptome (BSI)

- Erhöhung des vom Patienten empfundenen Gefühls „high“ zu sein unter Cannabis um 5,04 Punkte mehr als unter Placebo ( $p < 0,001$ )

- Signifikante stärkere Reduktion der MS-Spastik unter Cannabis als unter Placebo um durchschnittlich 2,74 Punkte ( $p < 0,0001$ )

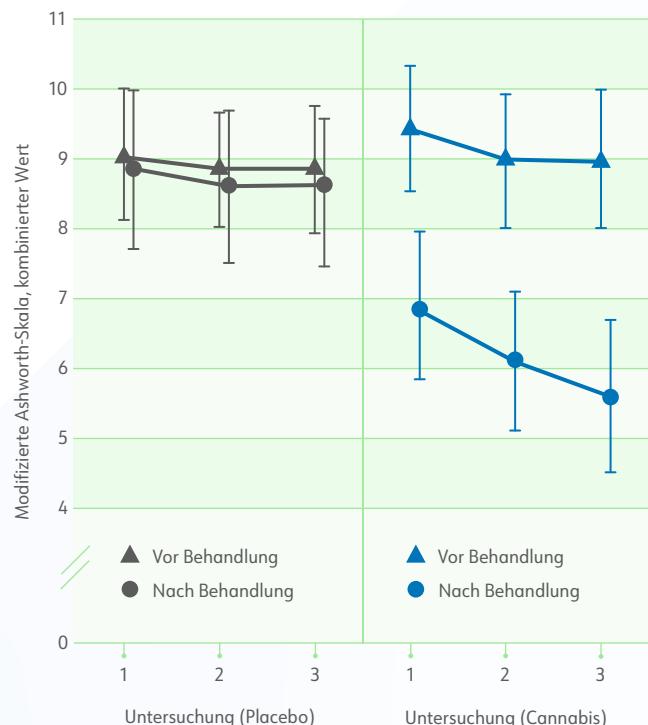


Abb. 13: Veränderung auf der Ashworth-Skala vor und nach Behandlung an jedem Behandlungstag, erstellt nach Corey-Bloom et al. 2012

### Verträglichkeit

- Insgesamt gute Verträglichkeit von Cannabis, mehr unerwünschte Ereignisse während der aktiven Phase als in der Placebophase

# Langford 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*

Untersuchung der Wirksamkeit eines THC:CBD-Oromukosalssprays im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie für Patienten mit neuropathischen Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose mit unzureichender Schmerzlinderung.

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert)

### Studiendesign

- THC:CBD-Extrakt (Sativex® Oromukosalsspray) vs. Placebo als Add-on-Therapie
- n = 339, davon:
  - THC:CBD-Extrakt: n = 167
  - Placebo: n = 172

### Studiendauer

- **Phase A:** 14 Wochen THC:CBD-Spray oder Placebo als Add-on
- **Phase B (n = 58):** 18 Wochen randomisierte Entzugsstudie (Withdrawal; davon 14 Wochen unverblindete Behandlung gefolgt von randomisiertem, placebokontrolliertem Absetzen über 4 Wochen)

### Studienendpunkte

- **Phase A:**
  - Primärer Endpunkt: Ansprechen auf die Behandlung, definiert als mittlere Schmerzreduktion von ≥ 30% auf einer numerischen 11-Punkte-Schmerzskala (NRS) im Vergleich zu Baseline
  - Sekundäre Endpunkte: Schmerzfragebogen, subjektiver Gesamteindruck der Veränderung, Schlafqualität
- **Phase B:**
  - Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen
  - Sekundäre Endpunkte: Schmerzfragebogen, subjektiver Gesamteindruck der Veränderung, Schlafqualität

## Ergebnisse

- **Unterschiedliche Ergebnisse in beiden Phasen,** weitere Studien zum Potential von Cannabis nötig
- **Signifikanter Unterschied zugunsten von THC:CBD** bei einer Interimsanalyse in Woche 10 ( $p = 0,046$ )

- **Vergleichbarer Anteil an Respondern bei Schmerzreduktion um 30% in beiden Gruppen**

50% vs. 45%;  $p = 0,234$  in Phase A

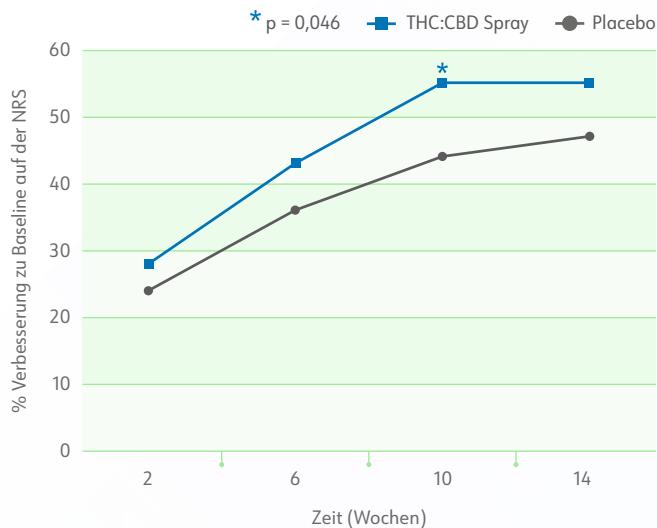


Abb. 14: Prozent der Patienten mit Verbesserung um 30 % zu Baseline auf NRS (0–10) in Phase A, erstellt nach Langford et al. 2013

- **Signifikante Verbesserung auf der NRS-Schmerzskala ( $\Delta -0,79$ ;  $p = 0,028$ ) und der Schlafqualität ( $\Delta 0,99$ ;  $p = 0,015$ ) in Phase B**

- **Signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens nach Entzug in Phase B unter THC:CBD als unter Placebo (24 % vs. 57 %;  $p = 0,04$ )**

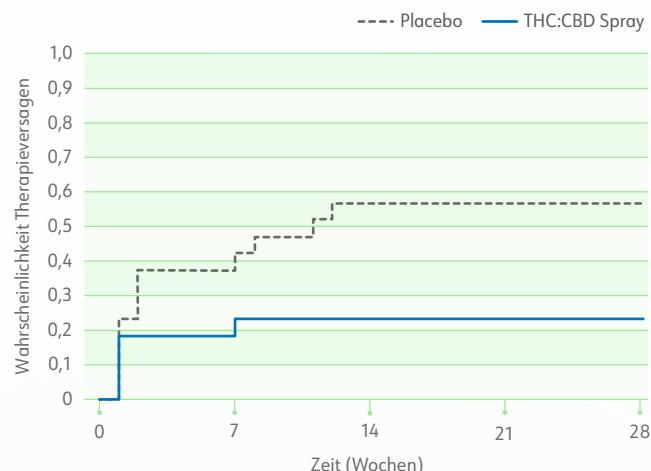


Abb. 15: Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens in Phase B, erstellt nach Langford et al. 2013

### Verträglichkeit

- **Allgemein gute Verträglichkeit** des THC: CBD-Sprays

CBD: Cannabidiol; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; THC: Δ<sup>9</sup>-trans-Tetrahydrocannabinol

Langford RM et al. 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 2013;260(4):984–97.

# van Amerongen et al. 2017

## Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis

Untersuchung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines oralen THC-Arzneimittels bei Patienten mit Multipler Sklerose und moderater Spastik.

### Studiendesign

#### Art der Studie

RCT (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert), Cross-over

#### Studiendesign

- Orale THC-Formulierung in Tabletten (Namisol®) vs. Placebo
- Tägliche Startdosis in der THC-Gruppe während der Behandlungsphase: 16 mg, verteilt auf 3 Einnahmen
- Nach 2 Wochen der Behandlungsphase: individuelle Evaluierung der Dosis und ggf. Erhöhung
- n = 24

#### Studiendauer

- Phase 1:** randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over-Phase zur Ermittlung der optimalen Dosis
- Phase 2:** 4-wöchige parallele, randomisierte, placebokontrollierte Behandlungsphase unter voriger tolerierter Dosis

#### Studienendpunkte

- Phase 1:**  
objektive Parameter zur Wirksamkeit bei Schmerzen (H/M-Ratio) und subjektive Parameter für Schmerz und Spastik (numerische Bewertungsskala [NRS], visuelle Analogskala [VAS]), pharmakokinetische Endpunkte
- Phase 2:**
  - Primärer Endpunkt: H/M-Ratio
  - Sekundäre Endpunkte: klinische Parameter zur Wirksamkeit (NRS zu Schmerz und Spastik, Anzahl Spastiken, Schmerzfragebogen) sowie ein Schmerztagebuch

### Ergebnisse

#### Diskrepanz zwischen objektiven und subjektiven Parametern für Spastik

keine Verbesserungen in den objektiven Endpunkten für Spastik H/M-Ratio und Ashworth-Skala

#### Post-hoc-Analysen der Patienten mit Spastik und Schmerz zu Behandlungsbeginn zeigten:

- Signifikante Schmerzreduktion um 1,27 Punkte auf 10-Punkte-NRS
- Reduktion in subjektiver Spastik nach 2 Wochen, aber nicht nach 4 Wochen Behandlung (auch Tagebücher zeigten diese beiden Verbesserungen nicht)

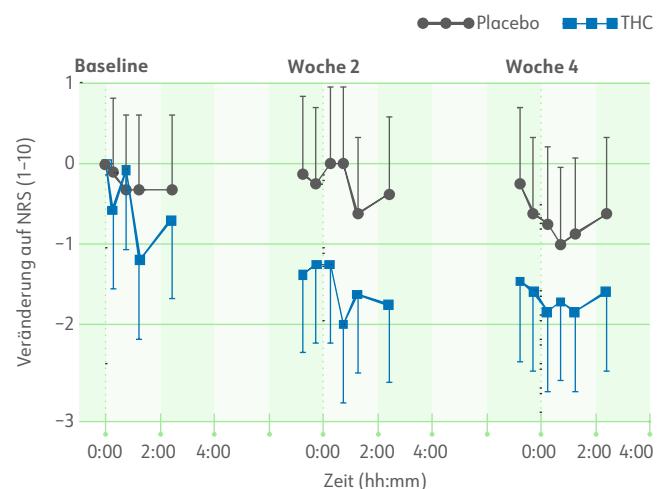


Abb. 16: Post-hoc-Analyse: Veränderung des Least-Square-Mittelwerts zu Baseline auf der numerischen Schmerzskala (n = 17) im Zeitverlauf, erstellt nach van Amerongen et al. 2017

- Keine Verbesserungen in funktionalen Outcome-Parametern (Expanded disability status scale [EDSS], Timed 25-Foot Walk, Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten [PGIC])

#### Verträglichkeit

- Gute Verträglichkeit und stabile Pharmakokinetik der THC-Formulierung

EDSS: Expanded Disability Status Scale; NRS: Numeric Rating Scale; PGIC: Patients Global Impression of Change; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie;

THC:  $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol; VAS: Visuelle Analogskala

van Amerongen G et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis.

# Turcotte et al. 2015

*Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial*

Untersuchung der Wirkung von THC (Nabilon) als Zusatz zu Gabapentin (GBP) bei Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS), MS-induzierten neuropathischen Schmerzen und unzureichender Schmerzkontrolle ( $\text{VAS}_{\text{pain}} \geq 50$ ).

## Studiendesign

### Art der Studie

RCT (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert)

### Studiendesign

- Nabilon über 4 Wochen auftitriert (Steigerung um 0,5 mg/Woche)
- 5-wöchige Erhaltung:  $\geq 1.800 \text{ mg/d GBP}$  (stabile Einstellung) + 1 mg Nabilon 2 × täglich
- n = 15

### Studiendauer

- 4-wöchige Titrationsphase + 5-wöchige Erhaltungsphase

### Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt:  
Schmerzintensität ( $\text{VAS}_{\text{pain}}$ ) und Beeinträchtigung ( $\text{VAS}_{\text{impact}}$ ), täglich berichtet
- Sekundärer Endpunkt:  
Einschätzung der Veränderung durch den Patienten (PGIC)

## Ergebnisse

- Signifikanter Unterschied in der Rate der Schmerzveränderung nach Bereinigung der Variablen (gemessen als Gruppe x Zeit) für  $\text{VAS}_{\text{pain}}$  ( $p < 0,01$ ) und  $\text{VAS}_{\text{impact}}$  ( $p < 0,01$ )

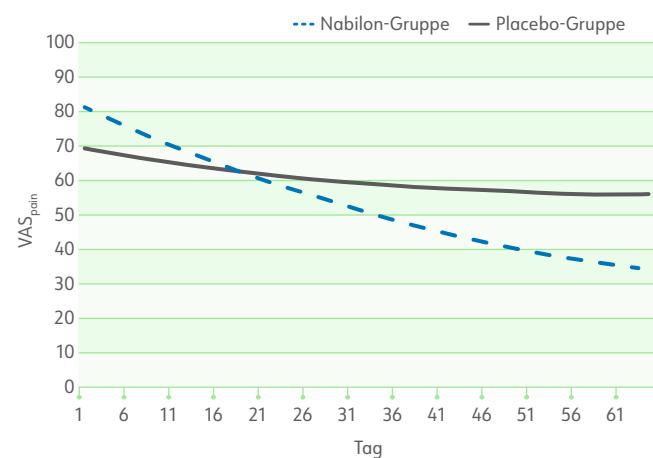


Abb. 17: täglicher prognostizierter  $\text{VAS}_{\text{pain}}$ -Durchschnitt nach Studiengruppe (korrigierte Werte, Verlaufsprognose), erstellt nach Turcotte et al. 2015

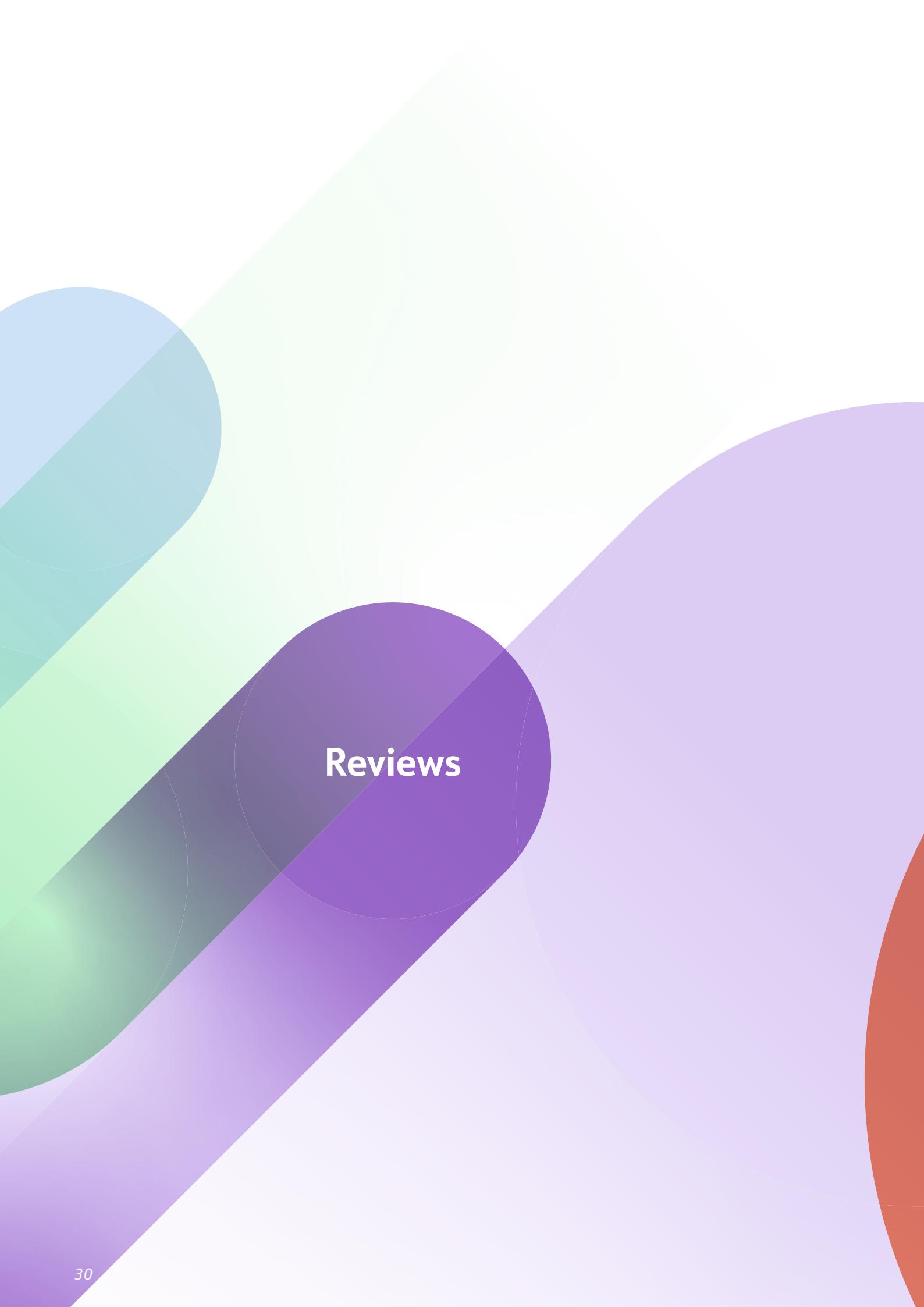
- Signifikant größere Reduktion der Schmerzintensität  $\text{VAS}_{\text{pain}}$  in der Nabilon-Gruppe im Vergleich zu Placebo
- Signifikant geringere durchschnittliche Schmerzintensität ( $p < 0,001$ ) in den letzten 10 Studientagen in der Nabilon-Gruppe im Vergleich zu Placebo, während bei der Beeinträchtigung ( $\text{VAS}_{\text{impact}}$ ) kein signifikanter Unterschied bestand
- Wahrgenommener Nutzen (PGIC) signifikant häufiger in der Nabilon-Gruppe als unter Placebo (100% vs. 43%)

### Verträglichkeit

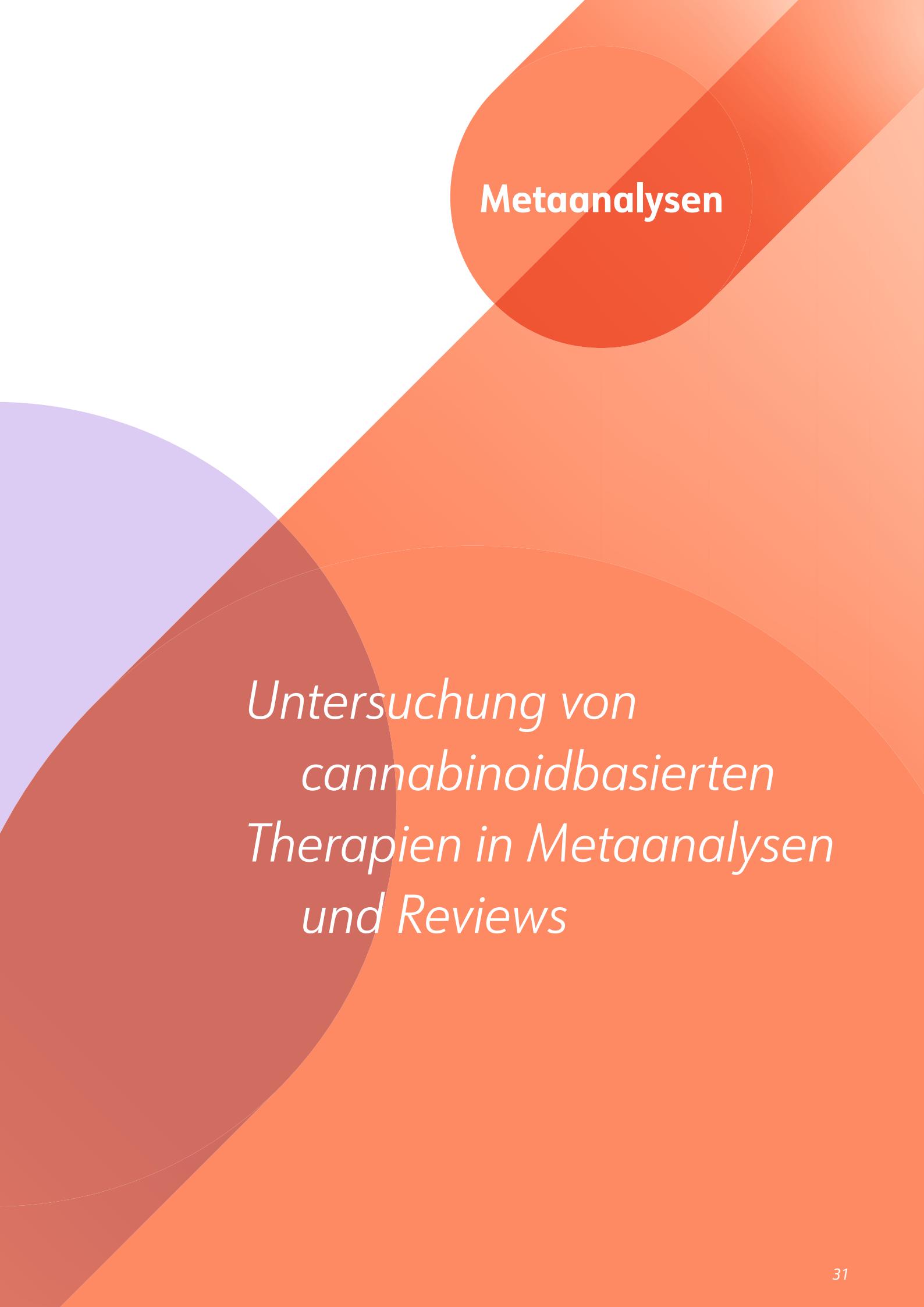
- Gute Verträglichkeit von Nabilon

- Häufigste Nebenwirkungen waren Schwindel und Schläfrigkeit



The background features several overlapping circles of different sizes and colors. A large purple circle is centered in the middle-right area, containing the word 'Reviews'. To its left is a smaller dark purple circle. Above the purple circle is a light green circle. To the left of the green circle is a larger teal circle. Below the teal circle is a larger light green circle. To the right of the purple circle is a large light purple circle, which overlaps significantly with the bottom right corner. A small sliver of a red circle is visible at the very bottom right edge.

**Reviews**



Metaanalysen

*Untersuchung von  
cannabinoidbasierten  
Therapien in Metaanalysen  
und Reviews*

# Whiting et al. 2015

## Cannabinoids for Medical Use: A Systematic review and Meta-analysis

Betrachtung von 79 randomisierten klinischen Studien, die medizinisches Cannabis bei unterschiedlichen Indikationen wie u. a. chronische Schmerzen, chemotherapiebedingte Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Spastik und Schlafstörungen einsetzten.

### Studiendesign

#### Art der Studie

Metaanalyse

#### Anzahl der Studien (Anzahl der Patienten)

79 (6.462)

#### Art der Schmerzsymptome (Anzahl der Studien)

Chronischer Schmerz (28)

#### Eingesetztes Cannabispräparat (Anzahl der Studien)\*

Oromukosalspray (16)

Cannabisblüten (5)

Orale Cannabinoide (9)

#### Eingesetztes Cannabispräparat (Anzahl der Studien)

THC:CBD (7)

Cannabisblüten (1)

#### Dauer der Anwendung

5 Tage bis 16 Wochen

#### Methodische Qualität

Moderate Qualität der Evidenz nach GRADE\*\*

### Ergebnisse

- Verbesserung der Symptome unter Cannabinoiden

bei den meisten Studien, jedoch erreichten nicht alle Studien Signifikanz

- Evidenz von moderater Qualität, die den Einsatz von medizinischem Cannabis bei chronischen Schmerzen und Spastik bei Multipler Sklerose stützt

- Schmerzreduktion um 37 % (vs. 31 % unter Placebo)  
OR = 1,41 (95 % KI: 0,99–2,00; 8 Studien)

- Erhöhtes Risiko für kurzzeitige unerwünschte Effekte unter Therapie mit Cannabinoiden

\* Bezogen auf die Studien mit Indikation chronischer Schmerz

\*\* GRADE: Internationaler Ansatz zur Vereinheitlichung der Evidenz und Empfehlungen in Leitlinien.

Beurteilt die Qualität der Evidenz für eine Fragestellung in 4 Stufen (sehr niedrig, niedrig, moderat, hoch)

CBD: Cannabidiol; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; THC: Δ<sup>9</sup>-trans-Tetrahydrocannabinol

Whiting PF et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic review and Meta-analysis. JAMA 2015;313:2456–2473.

# Aviram et al. 2017

## Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Untersuchung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen von cannabisbasierten Arzneimitteln bei Patienten mit chronischen Schmerzen in 24 randomisierten klinischen Studien.

### Studiendesign

#### Art der Studie

Metaanalyse

#### Anzahl der Studien (Anzahl der Patienten)

24 (1.337)

#### Art der Schmerzsymptome (Anzahl der Studien)

Neuropathischer Schmerz (18)  
Tumorschmerzen (2)  
Postoperativer Schmerz (2)  
Fibromyalgie (1)  
Kopfschmerz (1)

#### Eingesetztes Cannabispräparat (Anzahl der Studien)

THC (6)  
Nabilon und andere synthetische THC-Analoga (10)  
THC:CBD (5)  
Cannabisblüten (3)  
CBD\* (1)

#### Dauer der Anwendung

1 Tag bis 24 Wochen

#### Methodische Qualität\*\*

Jadad-Score 2: 2 Studien  
Jadad-Score 3: 6 Studien  
Jadad-Score 4: 10 Studien  
Jadad-Score 5: 6 Studien

### Ergebnisse

- Hinweis auf die Wirksamkeit von Cannabinoiden in der Behandlung chronischer Schmerzen, vor allem neuropathischer Schmerzen

- Begrenzte Evidenz

- Schmerzintensität sank im Vergleich zu Placebo stärker
  - SMD -0,61 (-0,78 bis -0,43)
  - Insbesondere bei Inhalation (SMD -0,93 (95 % Kl: -1,51 bis -0,35))

- Cannabinoide können bei der Behandlung chronischer – besonders neuropathischer – Schmerzen effektiv sein

\* Studie mit mehreren Armen von Cannabisarzneimitteln

\*\* Jadad-Skala (0 bis 5, wobei höhere Scores für eine bessere Studienqualität stehen) beurteilt die Qualität der Durchführung einer klinischen Studie

CBD: Cannabidiol; Kl: Konfidenzintervall; SMD: Standardisierte mittlere Abweichung; THC: Δ<sup>9</sup>-trans-Tetrahydrocannabinol

Aviram et al. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Physician 2017;20(6):E755–E796.

## Studiendesign

### Art der Studie

Metaanalyse

### Anzahl der Studien (Anzahl der Patienten)

36 (4.002)

### Art der Schmerzsymptome (Anzahl der Studien)

Neuropathischer Schmerz (13)  
Schmerzen durch Spastik/Krämpfe (20)  
Chronischer Schmerz (3)  
Andere Erkrankungen (7)

### Eingesetztes Cannabispräparat (Anzahl der Studien)\*

Cannabisblüten (4)  
THC:CBD-Oromukosalspray (14)  
Orale Cannabinoide (18)

### Dauer der Anwendung

2 Wochen bis 6 Monate

### Methodische Qualität

Niedrige bis moderate Qualität der Evidenz nach GRADE\*

## Ergebnisse

- **Signifikante Schmerzreduktion durch Cannabinoide**, die nach einer Therapiedauer von 2 bis 8 Wochen am größten war (WMD auf einer visuellen Analogskala (VAS) -0,68; 95 % KI: -0,96 bis -0,4, p < 0,00001; 16 Studien)
- **Größere Schmerzreduktion mit oralen Cannabinoiden** im Vergleich zu oromukosaler oder gerauchter Anwendung, jedoch ohne Signifikanz
- **Schwerwiegende Nebenwirkungen waren selten** und ähnlich verteilt unter Cannabis- (3,4 %) vs. Placebogruppe (3,2 %)
- **Erhöhtes Risiko von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Cannabinoiden**
- **Moderate Evidenz für Cannabinoide** bei chronischen Nicht-Tumorschmerzen über 2 Wochen, für längeren Zeitraum ähnliche Ergebnisse mit niedriger Konfidenz

\* **GRADE:** Internationaler Ansatz zur Vereinheitlichung der Evidenz und Empfehlungen in Leitlinien. Beurteilt die Qualität der Evidenz für eine Fragestellung in 4 Stufen (sehr niedrig, niedrig, moderat, hoch)

**CBD:** Cannabidiol; **KI:** Konfidenzintervall; **THC:** Δ<sup>9</sup>-trans-Tetrahydrocannabinol; **VAS:** Visuelle Analogskala; **WMD:** Weighted Mean Difference  
Johal H et al. A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord 2020;13:1-13.

## Campbell et al. 2019

*Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain*

- Zusammenstellung von Studien mit positivem Fazit von Cannabinoiden bei Nicht-Tumorschmerzen
- Erklärung u. a. der Limitationen und Herausforderungen im randomisierten, kontrollierten Studiendesign mit Cannabinoiden

## Schmidt-Wolf & Cremer-Schaeffer 2021

*3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung*

- Zwischenauswertung der Cannabisbegleiterhebung des BfArM
- Verbesserung des primär behandelten Symptoms Schmerz (7.312 Fälle):
  - 34 % deutlich verbessert
  - 36 % moderat verbessert
  - 28 % unverändert

## Überall et al. 2020

*A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain*

- Untersuchung zahlreicher klinischer Studien mit Nabiximols (n = 16 bis 397)
- Angeführte kumulative Evidenz zeigt, dass das THC:CBD-Oromukosalspray (Nabiximols) im Management chronischer, neuropathischer Schmerzen eine Rolle spielen könnte

BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; CBD: Cannabidiol; THC:  $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol

Campbell G et al. Understanding the evidence for medical cannabis and cannabis-based medicines for the treatment of chronic non-cancer pain. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2019;269(1):135–144.

Schmidt-Wolf G, Cremer-Schaeffer P. 3 Jahre Cannabis als Medizin – Zwischenergebnisse der Cannabisbegleiterhebung. Bundesgesundheitsbl 2021;64:368–377.

Überall MA. A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. J Pain Res 2020;13:399–410.

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2-18  
61118 Bad Vilbel

Caring for People's Health [www.stadapharm.de](http://www.stadapharm.de)

